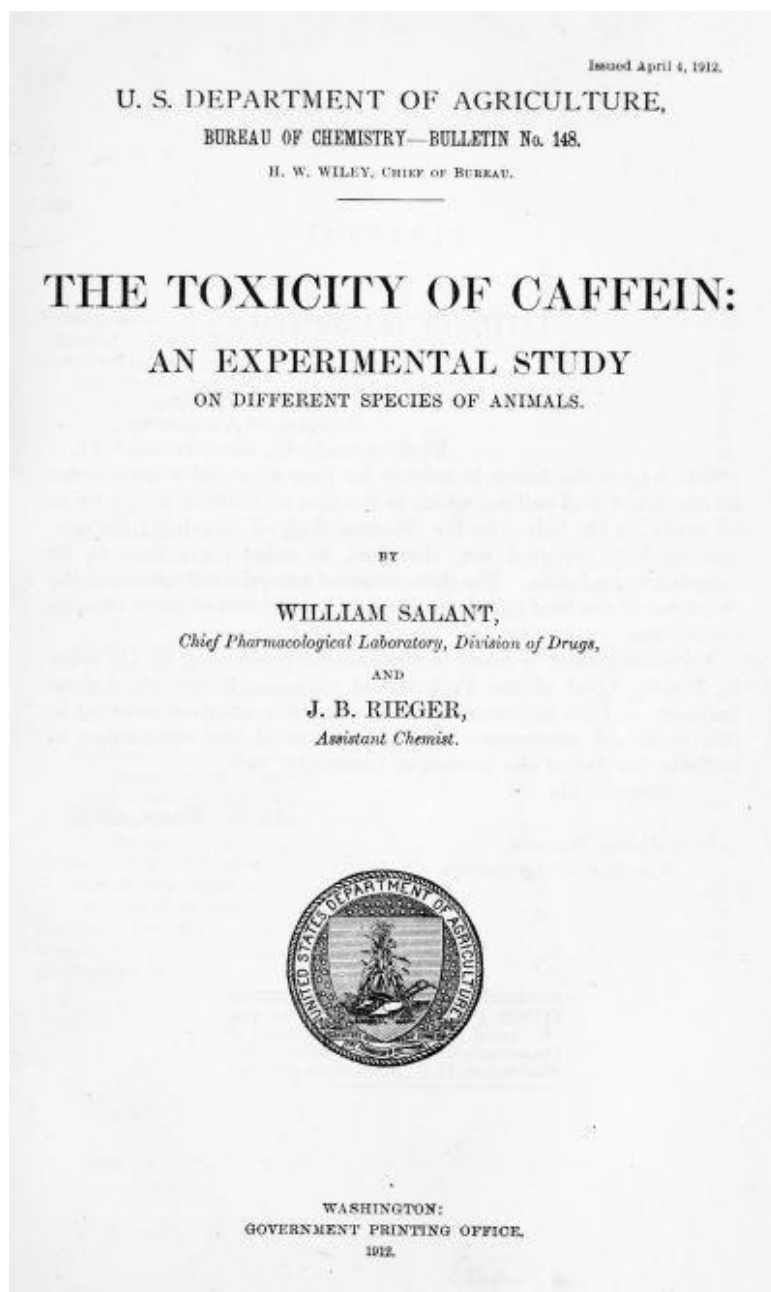


Токсичность кофеина: экспериментальное исследование на различных видах животных

Дж . Б. Ригер
Уильям Салант



Электронная книга проекта Гутенберга о токсичности кофеина: экспериментальное исследование на различных видах животных

Эта электронная книга предназначена для использования любым человеком в любой точке Соединенных Штатов и большинства других частей мира бесплатно и практически без каких-либо ограничений. Вы можете скопировать его, раздать или повторно использовать в соответствии с условиями лицензии Project Gutenberg, прилагаемой к этой книге, или онлайн по адресу www.gutenberg.org. Если вы находитесь за пределами Соединенных Штатов, вам необходимо ознакомиться с законами страны, в которой вы находитесь, прежде чем использовать эту электронную книгу.

Название: Токсичность кофеина: экспериментальное исследование на различных видах животных

Автор: Уильям Салант

Дж. Б. Ригер

Дата выхода: 22 июля 2014 г. [Электронная книга № 46356]
Последнее обновление: 24 октября 2024 г.

Язык: Английский

Кредиты: Подготовлено Брайаном Нессом, Лесом Галлоуэем и командой онлайн-корректоров по адресу <http://www.pgdp.net> (Этот файл создан на основе изображений, щедро предоставленных интернет-архивом / Американскими библиотеками.)

*** НАЧАЛО ПРОЕКТА ЭЛЕКТРОННОЙ КНИГИ ГУТЕНБЕРГА "ТОКСИЧНОСТЬ КОФЕИНА:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ На РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЖИВОТНЫХ" ***

Выпущено 4 апреля 1912 года.

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА США,

БЮРО ХИМИИ —БЮЛЛЕТЕНЬ № 148.

Х. В. УАЙЛИ, начальник бюро.

ТОКСИЧНОСТЬ КОФЕИНА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ На РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЖИВОТНЫХ.

АВТОРЫ УИЛЬЯМ САЛАНТ,
начальник фармакологической лаборатории Отдела лекарственных средств,
И

Дж. Б. РИГЕР,
ассистент химика.



ВАШИНГТОН: ПРАВИТЕЛЬСТВЕННАЯ ТИПОГРАФИЯ.
1912 ГОД.

СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО.

Министерство сельского хозяйства США,
Бюро химии,
Вашингтон, Округ Колумбия, 14 ноября 1911 г..

Сэр: Имею честь представить на ваше одобрение рукопись о токсичности кофеина, которая является первым из серии отчетов, подготовленных доктором Салантом по фармакологии этого препарата; следовательно, изложенные здесь выводы в некоторых деталях следует рассматривать как предварительные. Полученные данные в первую очередь полезны при исполнении закона о продуктах питания и лекарствах, но могут найти гораздо более широкое применение.

Выражаем признательность за помощь, оказанную доктором Джоном Р. Молером, начальником патологоанатомического отдела Бюро животноводства, и его помощниками в проведении вскрытий, описанных в настоящем отчете. Я рекомендую опубликовать рукопись в качестве Бюллетеня № 148 Химического бюро.

С уважением,

Х. В. Уайли, *шеф полиции.*

Достопочтенный. Джеймс Уилсон,
министр сельского хозяйства.

ЭТУ ПУБЛИКАЦИЮ можно приобрести у Суперинтенданта документации Государственной типографии в Вашингтоне, округ Колумбия, по цене 15 центов за экземпляр

Содержание.

	Страница.
Введение	5
Исторический обзор литературы по токсичности кофеина	9
Острая интоксикация кофеином	18

Эксперименты на кроликах	18
Подкожная инъекция	18
Введение через рот	26
Инъекция в брюшную полость	28
Внутримышечная инъекция	33
Внутривенная инъекция	37
Резюме	42
Эксперименты на морских свинках	43
Подкожная инъекция	43
Инъекция в брюшную полость	47
Введение через рот	49
Резюме	52
Эксперименты на кошках	53
Подкожная инъекция	53
Инъекция в брюшную полость	56
Введение через рот	57
Резюме	59
Эксперименты на собаках	60
Введение через рот	60
Подкожная инъекция	60
Эксперименты на щенках	61
Резюме	62
Хроническая интоксикация кофеином	63
Эксперименты на кроликах	63
Эксперименты на собаках	75
Обсуждение результатов	91
Общее резюме и выводы	95
Библиография	97

ТОКСИЧНОСТЬ КОФЕИНА.

Введение.

Сравнительная физиология установила фундаментальный факт, что некоторые свойства являются общими для всех форм живой материи. Но один и тот же метод исследования также

привел к признанию заметных различий в физиологических процессах различных видов животных. Среди наиболее важных исследований, которые способствовали познанию такого разнообразия функций, - исследования сравнительного метаболизма. В настоящее время признано, что метаболизм в некоторых отношениях совершенно различен у травоядных и у плотоядных. Некоторые формы окисления у кроликов намного выше, чем у кошек и собак. Метаболизм нуклеина представляет важные различия у кролика и человека, в то время как способ нейтрализации кислоты в организме может быть назван еще одним изменением метаболизма этих форм. Возможно, наиболее яркие примеры различий в метаболизме разных организмов дают результаты исследований судьбы определенных ядов, попадающих в организм.

В этом отношении представляют интерес классические эксперименты Бунге и Шмидеберга¹⁵[A] по синтезу гиппуровой кислоты. Следует напомнить, что у собаки синтез происходит в почках; кролик способен образовывать гиппуровую кислоту как в печени, так и в почках, в то время как лягушки могут синтезировать гиппуровую кислоту даже тогда, когда оба этих органа были удалены или исключены из кровообращения. Наблюдения за судьбой некоторых спиртов ряда жирных кислот также показали, что эти вещества могут сочетаться с гликуроновой кислотой у одних животных, но не у других. Согласно Тирфельдеру и Фон Мерингу,⁸⁴ третичных спирта соединяются таким образом у кролика, но не у собаки. Согласно Нойбауэру,⁶⁴ первичный и вторичный спирты так же сочетаются у собаки, как и у кролика, но в большей степени у последнего.

Пол⁷³ обнаружил, что амиловый спирт в значительной степени выводится легкими кошки и собаки. Протоколы его экспериментов показывают, что таким образом было выделено 65 процентов алкоголя, который давали этим животным, в то время как он выделил только 22 процента этого вещества из выдыхаемого кроликом воздуха. Исследование мочи показало наличие гликуроновой кислоты. В этой связи представляет ^{интерес работа Хофмайстера}³⁷ с теллуrom у собаки. Он сделал важное открытие, что некоторые животные обладают способностью как к метилированию, так и к деметилированию. ¹ Эксперименты Абдерхальдена и Брама с пиридином показывают, что то же самое верно и для молодых собак, находящихся на мясной диете. Его эксперименты с этим веществом на кроликах оказались отрицательными.

Метаболизм кофеина и теобромина представляет собой еще одну иллюстрацию различий в физиологическом механизме животных. Хотя вещества, обнаруженные в моче человека, собаки и кролика после приема кофеина и теобромина, были одинаковыми, их количество значительно различалось. Согласно Крюгеру и Шмидту,⁴⁷ более 14 % введенного кролику теобромина выводится с мочой в виде 7-метилксантина. Собака выводит только около 0,67%. С другой стороны, количество выведенного триметилксантина составило всего 3% у собаки и не совсем 1% у кролика.

Таким образом, из исследований сравнительного метаболизма, будь то эндогенный или экзогенный, следует, что у различных видов животных существуют четко выраженные физиологические и химические различия. То, что фармакологическое действие также может варьироваться у разных видов животных, показано следующими исследованиями. Согласно Гинару,³¹ году, который провел исчерпывающее исследование морфина, реакция на этот алкалоид различается у разных форм жизни, как качественно, так и количественно. Он установил его наркотическое действие на собаку, кролика, морскую свинку, белых мышей и

крыс, в то время как для кошки, лошади, быка, овцы, свиньи и козы он, напротив, является стимулятором. Более того, нет никаких свидетельств церебрального воздействия. Стимулирующее действие морфина на нервную систему у некоторых животных также наблюдал Нозе⁶⁵ в экспериментах с этим веществом на ежах.

Гинар^{29, 30} также показали, что морфин не оказывает наркотического действия на сурка, хотя это животное очень чувствительно к препарату. Было установлено, что два миллиграмма на килограмм - это заведомо смертельная доза для этого животного. Его эксперименты по сравнительной токсичности морфина^{30, 31} показывают значительный диапазон вариаций у разных видов. Таким образом, было установлено, что смертельная доза для собаки составляет 0,65 на килограмм, в то время как 7 мг на килограмм являются смертельной дозой для лошади. Примерно вдвое большее количество смертельно для быка, а 0,2 мг на килограмм убивает свинью. Эксперименты с другими препаратами показали, что у животных разных видов существуют значительные различия в устойчивости.

65 исследований Ное по сравнительной токсичности хлорала выявили интересный факт, что кролик более устойчив к нему, чем ежик, а последний более устойчив, чем морская свинка. Возможно, наиболее ярким примером различия в реакции одного и того же вещества у совершенно разных видов является реакция, которую обеспечивают апокодеин, хинин и йохимбин. Согласно Ганну, было обнаружено, что³² эти вещества вызывают расширение сосудов у теплокровных животных, но у лягушки они сужают кровеносные сосуды.

Эксперименты с апоморфином также показывают, что реакция на это вещество различна у разных видов животных. Устойчивость кошки к этому препарату, по данным Guinard,³¹ в десять раз выше, чем у собаки, и последняя более чувствительна, чем кролик, к кристаллической форме апоморфина при внутривенном введении. Согласно Коберту,⁴⁵ амигдалин не действует на собак, но он ядовит для кроликов. Лапик,⁴⁹ обнаружил, что токсичность курары различается у разных видов лягушек, причем доза, необходимая для возникновения паралича у *Rana esculenta*, в три раза больше, чем у *Bufo vulgaris*. Вейр Митчелл,⁵⁹ давно указал, что черепахи переносят огромные дозы курары. Эксперименты Шмидеберга с кофеином на *Rana temporaria* и *Rana esculenta* (и совсем недавно эксперименты Якоби и Головинского⁴² с кофеином, теобромином и теофиллином) также представляют интерес в этой связи. Эти экспериментаторы наблюдали хорошо заметные различия в реакции на метилксантины у этих близкородственных форм.

Эксперименты с хинином показали, что действие этого вещества различается у некоторых животных. Он вызывает понижение температуры сразу после введения морской свинке, но часто вызывает сначала повышение температуры, за которым следует незначительное понижение, у кроликов, собак и человека.

Многочисленные исследования действия атоксила, проведенные в последние годы, внесли большой вклад в сравнительную фармакологию этого вещества. Хотя симптомы и органические изменения, вызываемые этим веществом у различных животных, не представляют больших различий, было обнаружено, что устойчивость некоторых животных различается; согласно Кестеру,⁴⁶ это более токсично для собак, чем для кроликов. Различными экспериментаторами было обнаружено, что ряд других веществ различаются по токсичности для разных видов животных. В качестве иллюстраций можно упомянуть кантардин, фенол, атропин и стрихнин.

Фармакологические исследования низших форм жизни также выявили заметные различия в действии некоторых ядов. Наблюдения, сделанные Данилевским¹⁸ в отношении гидрохинона, показывают, что растворы от 1 до 100 или 200 являются токсичными для целентратов, вызывая паралич у этих организмов. Иглокожие погибают в течение одного-двух часов в растворе от 1 до 1000 или 2000, в то время как у вермеса даже более слабые растворы вызывают столбняк и, в конечном итоге, паралич. В этой связи также интересны эксперименты Джевины¹⁹ с цианистым калием. Костистые, помещенные в 100 куб. см морской воды, содержащей двадцатую норму цианистого калия, проявляли признаки асфиксии и умирали через 10-20 минут. Актинии, помещенные в раствор морской воды, содержащий в пять раз больше цианистого калия, были активны на тринадцатый день эксперимента. Аналогичные результаты были получены и с другими морскими организмами.

Из этих данных очевидно, что токсичность того или иного вещества может значительно различаться у разных форм жизни. Некоторые исследования, на которые ссылается Салант, также показали⁷⁸, что действие лекарств может быть изменено различными условиями в окружающей среде, а также у объекта эксперимента. Признание важности этих факторов в определении фармакологического действия внесло большой вклад в выяснение механизма, с помощью которого лекарственные средства и другие вещества вызывают физиологические эффекты в организме. Более того, такие знания часто повышали терапевтическую ценность фармакодинамических средств и часто служили для предотвращения эффектов нежелательного характера у человека и домашних животных. Следовательно, результаты, полученные на одном виде животных при определенных условиях, не допускают универсального применения. Более того, о природе действия лекарственного средства можно узнать лишь частично по проявлению его острых эффектов. Поэтому не менее важны, особенно в исследованиях токсичности, изменения, происходящие при хронической интоксикации.

То, что острые эффекты вещества вряд ли можно считать правильной оценкой его токсичности, показывают данные, полученные в экспериментах по переносимости и кумулятивному действию лекарств; поскольку токсичность вещества может уменьшаться при постоянном приеме в течение длительного времени, если организм приобретает к нему толерантность. Мышьяк, морфин и *cannabis indica* можно привести в качестве примеров лекарств, токсичность которых снижается при повторных дозах, в то время как наперстянка и свинец демонстрируют тенденцию к повышению токсичности при аналогичном введении. Более того, острые и хронические эффекты иногда качественно различаются. Согласно Игершаймеру,⁴¹ симптомами острой интоксикации атоксиком являются тошнота, рвота и диарея. Эти симптомы отсутствуют при хронической интоксикации, следствием которой были трофические нарушения кожи и воспаление слизистых оболочек. То, что острое действие атоксика отличается от хронического, также было показано экспериментами на животных. В этой связи представляют интерес исследования фон Анрепа⁵ по хронической интоксикации атропином, поскольку он обнаружил, что после 10-15 инъекций атропина не наблюдается проявления симптомов, подобных наблюдаемым при острой интоксикации, в то время как воздействие на кровообращение также менее выражено, ускорение пульса меньше, чем после той же дозы у нормального субъекта, не привыкшего к его применению. Когда введение атропина продолжается в течение более длительного времени, его обычное воздействие на пульс полностью исчезает; напротив, наблюдается снижение частоты пульса. Если атропин вводился в течение двух-трех недель, дыхание также нарушается.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О ТОКСИЧНОСТИ КОФЕИНА.

Кофеин был открыт в 1820 году Рунге,⁷⁷ Пельтье,⁶⁰ и Robiquet⁷⁵ и впервые проанализированы Дюма и Пеллетье,²⁰, но точное ее процентный состав определяется Пфафф и Либих,^{71, 72}, а герцогу^{13, 18} принадлежит та заслуга, установив, что он является основным. Компания Strecker⁸² приготовила кофеин синтетическим путем, нагревая теобромин серебра и йодистый метил в закрытой пробирке в течение 24 часов. Вскоре после его обнаружения в кофе Удри,⁶⁷ лет, сообщил о присутствии в чае вещества, которое он назвал "теин". Его идентификация с кофеином была установлена 15 лет спустя Джобстом,⁴³ а также Малдером.^{62, 63} Согласно Брилли,¹³ Малдер (1838) также был первым, кто проводил эксперименты с кофеином на животных. После введения половины зерна беременной крольчихе он наблюдал потерю аппетита и кифоз. У кролика произошел аборт, но он оправился от воздействия кофеина. С тех пор он стал предметом многочисленных исследований, которые проводились на различных животных. Наблюдения за кофеином проводились также на человеке. Примерно через четыре года после того, как Малдер опубликовал свои результаты, Леманн⁵¹ (1842) сообщил об экспериментах на ряде людей, которым давали кофеин. Прием от 2 до 10 гран алкалоида сопровождался головной болью, учащенным сердцебиением, учащенным и нерегулярным пульсом, шумом в ушах, фотопсией, бессонницей и даже делирием. Аналогичные эксперименты, о которых сообщил Фрерихс²⁵ (1846), указывают на то, что в дозах 25 зерен он может вызывать серьезные симптомы примерно через 15 минут после приема. Он также наблюдал симптомы нарушения кровообращения, а также нервные расстройства и рвоту.

Согласно Альберсу² (1852), за введением 4,5 гран цитрата кофеина подкожно в бедро кролика вскоре последовали уменьшение движений и дрожание оперированного бедра. Другими зарегистрированными симптомами были спазмы лицевых мышц, учащенные дыхательные движения и спутанность сознания. В этой связи интересны эксперименты Когсвелла¹⁷ года (1852) на лягушках. Он пришел к выводу, что по разрушительному действию на ткани кофеин намного превосходит морфин и может быть сравнен со стрихнином и конином, его действие на нервную систему, по его мнению, в основном ограничивается воздействием на головной и спинной мозг.

Леманн⁵² (1853) наблюдал увеличение частоты сердечных сокращений после приема 4 зерен, которые давались взрослому мужчине с обычной диетой. Когда дозу удваивали, частота пульса еще больше увеличивалась, сердечная деятельность становилась сильнее, появлялись дрожь и спутанность мыслей с возбуждением воображения. Также наблюдалось повышенное желание помочиться.

Штульман и Фальк⁸³ (1857) были первыми, кто провел исследование токсичности кофеина для животных различных видов. Введение 0,5 грамма кофеина подкожно или в прямую кишку кроликам вызывало тремор, тонические и клонические судороги, паралич и учащенное дыхание, за которым сначала следовала сильная одышка. При вскрытии он заметил гиперемию

органов, и у двух из трех кроликов, над которыми проводились эксперименты, были обнаружены точечные кровоизлияния в мозг с гиперемией мозговых оболочек. У другого кролика наблюдалась анемия мозга. Эксперименты на кошках проводились с помощью подкожных, внутривенных и ректальных инъекций. Симптомы, наблюдавшиеся после введения 0,5-0,7 грамма кофеина, были такими же, как у кроликов, за исключением того, что у кошек при введении кофеина развилась диарея, и при вскрытии не было обнаружено анатомических повреждений. Влияние кофеина на собак показало, что у субъектов среднего веса доза 0,5 грамма, вводимая внутрь, может вызвать беспокойство и учащенное дыхание, в то время как внутривенное введение такого же количества таким животным может привести к смерти. Однако крупные, взрослые собаки пережили внутривенную инъекцию 2 граммов кофеина, у них появились симптомы нарушения координации движений, слюноотделения и частой дефекации. Эти исследователи также проводили наблюдения за кофеином, используя голубей и других птиц; от 0,5 до 0,1 грамма, введенного в желудок, вызывали рвоту, диарею, тонизирующую, но чаще клоническую, судороги, нарушение координации, тремор, парез и паралич.

У некоторых, но не у всех птиц, сначала наблюдалось учащение дыхания, за которым последовали одышка и нарушения кровообращения. Такое количество кофеина оказалось смертельным во всех экспериментах на птицах. Воспаление слизистой оболочки кишечника и гиперемия мозговых оболочек были единственными изменениями, обнаруженными при вскрытии. Штульман и Фальк также изучали воздействие кофеина на рыб и жаб. Мичерлих⁶⁰ (1858) скормил кролику 0,4 грамма кофеина с хлебом и заметил пониженную температуру, усталость, судороги, сначала повышенную, а затем и пониженную частоту дыхания, а при вскрытии - гиперемии всех внутренних органов. Он также сообщил о наблюдениях за двумя лягушками, одной из которых дали одну шестнадцатую крупинки кофеина в таблетке с хлебом. Другой лягушке его вводили в водном растворе, но способ введения опубликован не был. Наблюдаемые симптомы были в основном такими же, как у кроликов. У голубей введение 0,125 грамма в желудок вызывало сильную рвоту, нарушение координации мышц, тоническую ригидность конечностей и втягивание головы. Дыхание участилось. Смерть наступила в течение 3 часов 15 минут.

Из серии экспериментов на лягушках, которые Хоппе³⁸ провел (1858), нанеся одну четвертую крупинки кофеина на мышцы спины, он пришел к выводу, что кофеин вызывает паралич нервов, спинного и головного мозга, при этом ощущения парализуются перед движением. Повреждающее действие кофеина исходит, по словам Хоппе, из спинного мозга. Это было основано на экспериментах на двух лягушках, *Rana esculenta*, у которых была ампутирована правая нога, нерв остался неповрежденным, в то время как нерв другой ноги был перевязан. По истечении 30 минут паралич был более выражен с правой стороны, чем с левой. У другой лягушки того же вида он резецировал бедренный нерв с правой стороны; примерно через 1 с половиной часа после введения кофеина наблюдались судороги. Левая нога была напряжена, но правая расслаблена.

Войт⁸⁵ (1860) перевязал сосуды правой нижней конечности, перерезал нервы левой ноги и ввел несколько капель раствора кофеина в желудок. Вскоре после этого при прикосновении к спине животного возник столбняк правой ноги; левая нога была неподвижна. Позже по всему телу прошли тетанические конвульсии. Из этого и подобных экспериментов Войт пришел к выводу, что кофеин действует в первую очередь на центральную нервную систему, и что кофеин также ядовит для нервных и мышечных волокон, поскольку они погибают при нанесении на них

раствора кофеина. Действие кофеина, по словам Войта, во многом аналогично действию стрихнина. Воздействие на кровеносные сосуды особенно интересно, поскольку Войт наблюдал расширение сосудов, вызванное, как он думал, мышечным параличом, а также транссудацию и закупорку капилляров.

Курзак⁴⁸ (1860) провел исследование сравнительной токсичности кофеина для лягушек и кроликов и пришел к выводу, что смертельная доза для лягушек составляет примерно одну седьмую от таковой для кроликов. Цитрат кофеина в форме кристаллов вводили в обоих случаях перорально. Дозы, которые давали лягушкам, составляли от 1 до 1,5 гран. Сначала он наблюдал судороги и повышенную дыхательную активность; через час дыхание уменьшилось, а произвольная мышечная активность исчезла. Даже на второй день иногда отмечались судороги. Смерть наступила в конце первого или второго дня. Сообщалось об экспериментах только на двух кроликах, 0,8 грамма цитрата кофеина привели к смерти одного из них по истечении 13 часов. Замеченные симптомы были практически такими же, как у лягушек, но интересно отметить, что экхимоз слизистых оболочек желудка вблизи кардии был единственным поражением, обнаруженным при вскрытии. Несколько экспериментов, проведенных в разные дни на другом кролике, показали, что токсическая доза превышала 0,5 грамма, в то время как меньшие дозы вызывали очень легкие симптомы.

Согласно Джентильомму²⁷ (1867), после употребления кофеина рефлексы сначала ослабевают, а затем и вовсе исчезают. Смерть наступает в результате скованности и неподвижности всех мышц, особенно дыхательных, что вызывает асфиксию. Кроме того, он утверждал, что кофеин не оказывает влияния на сердечные или гладкомышечные волокна, его действие специфично для произвольных мышечных волокон, сокращения которых он наблюдал под микроскопом, таким образом, полностью отличаясь от стрихнина, который является нервно-паралитическим ядом.

Эти наблюдения, по-видимому, были подтверждены Праттом⁷⁴ (1868), который сообщил, что изолированные задние конечности и мышечные волокна жабы, помещенной в раствор кофеина (1 зернышко на стакан воды) на три минуты, сокращались, в то время как контрольные особи, помещенные в дистиллированную воду, расслаблялись. Этот эксперимент, конечно, некорректен, поскольку в обоих случаях следовало использовать обычный солевой раствор. Когда мышечные волокна, предварительно погруженные в раствор кофеина, были помещены под микроскоп, наблюдались сильные сокращения. Тот же автор назначил пятерым здоровым молодым мужчинам от 2 до 18 гран в дозе. После приема 12 гран он заметил душевные страдания, дрожь в кистях и предплечьях и бессонницу. Дозы менее 5 гран не оказывали заметного эффекта, за исключением уменьшения частоты пульса и бодрствования.

Примерно в то же время Эмори⁴ (1868) опубликовал результаты своих исследований токсичности кофеина для кошек, собак, кроликов и голубей. Во всех случаях очень большие дозы вводились непосредственно в желудок через временный желудочный свищ. Десять крупинок, которые собаке дали с мясом, вызвали беспокойство, но никаких других симптомов. Дозы от 30 зерен и выше неизменно приводили к летальному исходу. Семьдесят три зернышка, полученные кошкой, вызвали смерть в течение 20 минут.

Из наблюдений за лягушками, морскими свинками, кроликами и одной собакой Левен,⁵³ (1868), пришел к выводу, что кофеин, который он давал в форме цитрата в дозах 10 мг лягушкам, от 150 до 200 мг морским свинкам и в три-четыре раза больше последнего кроликам, стимулирует

центральную нервную систему и произвольные, сердечные и гладкие мышцы. Он обнаружил, что 0,9 грамма кофеина были смертельны для кролика при подкожном введении, в то время как 1 грамм цитрата не был токсичен для собаки среднего размера. Кофеин, нанесенный непосредственно на мышечное волокно, вызывает столбняк и разрушает сократительную способность мышц, в то время как нервное волокно, обработанное аналогичным образом, теряет свою раздражительность.

Согласно Йохансену⁴⁴ (1869), кофеин действует непосредственно на мышечные волокна. После подкожной инъекции 0,02 грамма кофеина лягушкам он наблюдал сокращение мышц в месте инъекции, затем сокращение передних конечностей, и, наконец, задние конечности стали жесткими и вытянутыми. Йохансен наблюдал мышечную ригидность после употребления кофеина, даже после инъекции курары, или после перевязки сосудов, или перерезания нервов, питающих мышцы. Он также заметил, что большие дозы кофеина уменьшают мышечную раздражительность. Когда сердечная мышца была отравлена кофеином, микроскопическое исследование показало, что бороздки исчезли. Йохансен также утверждает, что рефлексы исчезают после отравления кофеином. Он никогда не наблюдал столбняка у лягушек, но сообщал о тонических судорогах как результате отравления кофеином у млекопитающих. Буххайм и Айзенменгер наблюдали несколько иное действие кофеина на лягушек¹⁴ (1870). После инъекции 2% цитрата лягушки вскоре становятся неактивными. Он также наблюдал мышечные подергивания конечностей, которые постепенно усиливались, сопровождаясь ригидностью мышц и опистотонусом, в то время как дыхание становилось медленным и поверхностным, наконец, полностью прекращаясь.

Обер⁶ (1872) изучал токсичность кофеина для человека и других животных. После приема внутрь 0,36 грамма он наблюдал головокружение, но дозы 0,12 и 0,24 грамма были без какого-либо видимого эффекта. С другой стороны, за приемом дозы 0,5 грамма кофеина последовало учащение пульса, которое вскоре исчезло. Через час он заметил головокружение и дрожание рук, которые также вскоре прошли. Инъекция 0,16 грамма 2-процентного раствора кофеина в яремную вену кролика весом 1090 граммов вызвала столбняк и смерть в течение двух с половиной минут, а 0,12 грамма, введенные кролику весом 980 граммов, вызвали смерть в течение одной минуты. Однако при искусственном дыхании можно было выдержать гораздо большие дозы. Собака, которой дали 3 грамма кофеина, выжила после проведения искусственного дыхания. С другой стороны, Обер сообщает о аналогичном эксперименте с 0,25 граммами кофеина, который закончился фатально.

То, что кофеин может вызывать различные эффекты у различных видов животных, впервые было замечено Беннеттом.⁹ Он изучал его действие на лягушек, мышей, кроликов и кошек и попытался определить минимальную смертельную дозу для кроликов и кошек. Он также сообщил об экспериментах с теином. В своем первом сообщении по этому вопросу он утверждает, что введение теина кроликам сначала увеличивало, а затем уменьшало частоту дыхания, в то время как частота пульса уменьшалась. Кофеин, который, по его мнению, отличался от теина, вызывал учащение дыхания, в то время как пульс был заметно замедлен после предварительного ускорения. Он также заметил заложенность ушей, нарушение координации мышц, столбняк, паралич, снижение рефлексов и сужение зрачков. Беннетт сообщил, что минимальная смертельная доза кофеина для кролика весом 3,25 фунта составляет 5,25-5,5 грана. Симптомами у кошек после введения токсичных доз теина или кофеина были сильное возбуждение, паралич, чередующийся с судорогами, и обильное слюноотделение.

Минимальная смертельная доза для кошки весом 5 фунтов составляла, по словам Беннетта, 6 зерен кофеина и 5,5 зерен теина. Сообщается только об одном эксперименте на мыши; введение 0,1 зернышка оказалось смертельным. Симптомы были такими же, как у кошек и кроликов после введения кофеина. Эксперименты на лягушках показывают, что симптомы были примерно такими же, как ранее описанные в случае с теплокровными животными, за исключением того, что рефлексы почти полностью теряются после подкожного введения доз от одной шестнадцатой до одной двенадцатой грана. Последняя доза оказалась смертельной для лягушек. Было бы интересно узнать сравнительную токсичность кофеина для лягушек и млекопитающих, но, к сожалению, данные о весе не сообщались.

Шмидеберг⁷⁹ (1874) заметил, что введение 20 мг кофеина лягушкам весом около 45 граммов сопровождалось у *Rana esculenta* примерно через 25 минут усилением рефлексов, а через 7 минут - столбняком. Произошло несколько приступов, но тонических спазмов так и не наблюдалось. Напротив, когда такое же количество кофеина было дано *Rana temporaria* весом 45 граммов, он заметил заметное уменьшение рефлексов и тоническую ригидность мышц через 23 минуты; однако рефлексы были значительно усилены примерно через 24 часа. За лягушками наблюдали в течение трех дней, и хотя по истечении этого времени симптомы у субъектов обоих видов все еще присутствовали, столбняк у *Rana temporaria* никогда не наблюдался.

Исследования⁷⁰ Перетти (1875) по воздействию кофеина ограничивались в основном наблюдениями за собаками. Он также проводил наблюдения за несколькими кроликами и сообщил об эксперименте на одной кошке, которой он ввел путем подкожной инъекции 0,18 грамма кофеина на килограмм и заметил учащенное слезотечение и плач. Кошка была найдена мертвой на следующий день. Подкожная инъекция кролику, при которой было сделано искусственное дыхание с 0,36 грамма кофеина на килограмм, оказалась смертельной вскоре после инъекции без каких-либо проявлений симптомов. Небольшие дозы кофеина, 0,1 грамма, полученные кролику весом 3670 граммов, не оказали никакого видимого эффекта. Дозы менее 0,1 грамма на килограмм также не вызвали никаких симптомов у собак. Когда 0,1 грамма кофеина на килограмм вводили внутрь или подкожно, это сопровождалось беспокойством, слюнотечением, ригидностью задних конечностей и рвотой. В обоих случаях собаки выздоравливали. Симптомы были более серьезными, когда дозу увеличили до 0,185 грамма на килограмм, но даже в этом случае собака выздоровела. Однако доза в 0,2 грамма на килограмм оказалась смертельной.

Хеннеги³⁶ лет (1875) провел эксперимент на трех лягушках, которым он подкожно ввел 0,01 грамма цитрата кофеина. Он наблюдал умеренную стимуляцию нервной системы и мышц, а также усиление сердечной деятельности. Позже произвольные движения и дыхание исчезли, а ощущения уменьшились, но появились судороги конечностей. Затем сердечная деятельность была снижена, и сердце окончательно остановилось в систолу. Поскольку двигательные нервы сохраняли свою раздражительность даже после исчезновения рефлексов, он пришел к выводу, что потеря подвижности была вызвана действием кофеина на нервные центры.

Бинц¹¹ (1878) сообщил об экспериментах на собаках, а также сделал некоторые наблюдения за человеком с кофеином. Подкожные инъекции 0,2 грамма кофеина могут оказаться смертельными для собак, хотя некоторые выдерживают такую дозу. Токсическая доза для человека варьируется от 0,5 до 1,5 граммов. Нарушение кровообращения, такое как учащенное

сердцебиение и учащенный пульс, беспокойство и диарея, были симптомами, которые он наблюдал.

Обширные исследования действия кофеина были проведены Леблон⁵⁰ (1883), который изучал его влияние на кровообращение у человека и низших животных и его токсичность только для низших животных. От пяти до двадцати центigramмов кофеина и от 0,06 до 0,25 грамма салицилата соды растворяли и вводили в мышцы бедра молодых морских свинок весом чуть более 300 граммов. В трех описанных экспериментах смерть животных наступила через 23 минуты, 40 минут и 1 час 20 минут. Симптомы появились через 10-15 минут после инъекции кофеина. Наблюдались нарушения координации движений, судороги, как тонические, так и клонические, опистотонизм, тремор, учащенное дыхание, атаксия, паралич. Следует отметить, что появление пареза предшествовало судорогам. Сообщалось о снижении чувствительности у одной свиньи, но никаких сенсорных нарушений или рефлексов у другой не наблюдалось. Двум кроликам, один из которых получал 0,5, а другой около 0,3 грамма кофеина на килограмм с равными частями салицилата соды, вводили подкожно в бедро. Наблюдались снижение чувствительности, парез задних конечностей, повышенная возбудимость, судороги, опистотонизм, расширение вен уха. Смерть последовала через 1 час 23 минуты у одного кролика и через 3 часа 7 минут у другого.

Filehne²² (1886) экспериментировал с кофеином на *Rana esculenta* и *Rana temporaria*. Подкожная инъекция 7 мг кофеина в *Rana esculenta* вызвала столбняк, в то время как 50 мг, введенные перорально, вызвали тонические спазмы. Далее он заявил, что разница между *Rana esculenta* и *Rana temporaria* в отношении реакции на кофеин заключается только в степени.

Amat³ (1889) сообщил об экспериментах на трех морских свинках, в которых от 0,4 до 0,5 грамма на килограмм, введенных подкожно, оказались смертельными в течение 38 и 44 минут. Выжила одна морская свинка, получившая 0,1 грамма кофеина на килограмм. Симптомами, наблюдавшимися в двух смертельных случаях, были общая ригидность мышц и судороги.

Паризо⁶⁸ (1890) провел исследование токсичности кофеина для различных видов животных. Однако, в отличие от большинства своих предшественников, он сообщал, по крайней мере в некоторых случаях, о весе животных, с которыми он работал. После подкожных и внутримышечных инъекций от 5 до 20 мг кофеина в *Rana temporaria* весом от 14 до 16 граммов он заметил сначала повышенную раздражительность; позже потерю рефлексов, неспособность использовать мышцы, полную мышечную ригидность, напоминающую трупное окоченение, а также прекращение сердечной деятельности. Эффект кофеина, вырабатываемого зеленой лягушкой, был аналогичен тому, который наблюдался при отравлении стрихнином. Однако Паризо обнаружил, что мышечная ригидность развивается, хотя и очень постепенно, также у зеленой лягушки, но она наступает гораздо позже, чем у лягушек других видов, и не вытесняет клонические судороги. По словам Паризо, мышечная ригидность после употребления кофеина сохраняется и после разрушения головного и спинного мозга, тем самым показывая, что она не имеет нервного происхождения. Далее он подчеркнул разницу в поведении этих двух видов лягушек по отношению к кофеину, заявив, что он никогда не наблюдал столбнячных конвульсий у красной лягушки. Его эксперименты также показывают, что зеленая лягушка более устойчива к кофеину, чем *Rana temporaria*, поскольку те же дозы, которые являются смертельными для последней, были токсичны только для *Rana esculenta*. Количество экспериментов, однако, слишком мало, чтобы сделать положительный вывод по этому вопросу. Паризо также провел

несколько экспериментов на черепахах. Полученные им результаты показывают, что кофеин по меньшей мере так же токсичен для этих животных, как и для лягушек, на которых он экспериментировал: 0,33 грамма на килограмм (панцирь не учитывался в весе) оказались смертельными в течение 24 часов. Тот же наблюдатель также сообщил о двух экспериментах на одном голубе; две дозы по 0,06 грамма на килограмм, введенные с интервалом в четыре часа, вызвали умственную депрессию и мышечную ригидность, но голубь выжил.

Эксперименты с кофеином на человеке, проведенные Паризо, показали, что человек гораздо более восприимчив к этому веществу, чем другие животные, которых он исследовал. После приема внутрь 0,3 грамма кофеина появились симптомы интоксикации, указывающие на церебральные нарушения, которые становились более выраженными при увеличении размера доз.

Следует отметить, что природа действия кофеина, будь то нервный или мышечный яд, стала предметом нескольких исследований. Бинц¹¹ (1890) привел дополнительные доказательства в поддержку точки зрения, что кофеин действует в первую очередь на ганглиозные клетки, а не непосредственно на мышцы. Это он продемонстрировал, вводя по 0,5 грамма каждому из двух кроликов после перерезания седалищного нерва с одной стороны; в одном случае он также резецировал запирающий и голеностопный нервы с той же стороны. Клонические спазмы развились у обоих испытуемых вскоре после введения кофеина, но у каждого кролика прооперированная сторона оставалась парализованной. Бальди⁸ (1891) изучал действие кофеина на *Rana esculenta*. После инъекции от 4 до 20 мг был замечен столбняк, подобный тому, который наблюдается при отравлении стрихнином. Френер²⁶ (1892) провел наблюдения за сравнительной токсичностью кофеина для домашних животных. После перорального введения 5 граммов салицилата натрия кофеина собаке весом 10 кг он заметил слюнотечение, беспокойство, рвоту и судороги, как при отравлении стрихнином. Смерть наступила через три часа после введения препарата. При вскрытии он заметил легкое воспаление слизистых оболочек желудка и кишечника и отек легких; сердце находилось в диастоле. Доза в 2 грамма салицилата натрия кофеина, введенная тому же животному подкожно двумя днями ранее, вызвала лишь очень незначительные симптомы. Подкожная инъекция 10 граммов того же препарата свинье весом 30 килограммов привела к смерти через два с половиной часа с появлением симптомов нарушения нервной системы и раздражения желудочно-кишечного тракта. Та же доза на килограмм массы тела, введенная козе, также вызвала смерть через два с половиной часа после ее введения. Исследование при вскрытии выявило воспаление желудочно-кишечного тракта. Аналогичные поражения были обнаружены у лошади, убитой 100 граммами кофеина, у которой он также заметил кровоизлияние в слизистую оболочку дна желудка.

Гуревич²⁸ (1907) проводил эксперименты с кофеином на кроликах, голубях и белых крысах. Из его протокола следует, что однократные дозы примерно от 0,2 до 0,25 грамма кофеина на килограмм, введенные подкожно, оказались смертельными. Он утверждает, однако, что устойчивость к кофеину заметно снижалась, когда его введение повторяли ежедневно, поскольку гораздо меньших количеств было достаточно, чтобы вызвать смерть у этих животных. Доза в 120 мг кофеина на килограмм оказалась смертельной после третьей инъекции. Когда дозу увеличили до 170 мг на килограмм, животное скончалось от воздействия кофеина после второй инъекции. Его эксперименты на других животных не указывают на степень устойчивости

к кофеину, поскольку для некоторых не были указаны веса, в то время как для других не предпринималось попыток определить минимальную токсичную или смертельную дозу.

Маурел⁵⁵ (1907) изучал влияние различных методов введения на токсичность кофеина для лягушек и кроликов. Он определил минимальные токсичные и смертельные дозы гидробромида кофеина, которые он использовал в 1-2-процентных растворах. Из своих экспериментов он пришел к выводу, что токсичность кофеина при приеме внутрь в два раза выше для лягушки, чем для кролика.

Совсем недавно Хейл, ^{33-летний}, провел ряд экспериментов на морских свинках, в ходе которых он определил токсичность кофеина, введенного в виде цитрата и приготовленного в виде таблеток со слизью акации и крахмалом из корня стрелы. После того, как таблетка была высушена, ее скормили животному, соблюдая все меры предосторожности, чтобы ничего из нее не пропало во время кормления. В результате экспериментов на морских свинках, которые получали дозы цитрата кофеина от 0,3 до 0,6 грамма, были получены следующие данные: три дециграмма на килограмм, полученные одной свинье, не привели к летальному исходу. Из трех свиней, получавших 0,4 на килограмм, одна умерла, а две выжили. Точно такие же результаты были получены у трех других, получавших 0,5 на килограмм. Две морские свинки, получившие по 0,55 и 0,6 на килограмм каждая, умерли через 15 и 7 часов соответственно, в то время как другое животное пережило дозу в 0,45 на килограмм.

Этот обзор литературы по токсичности кофеина, хотя и содержит свидетельства значительных исследований, продолжавшихся более трех четвертей века, носит в основном качественный характер. Из экспериментов явствует, что основной целью исследований было установление природы действия кофеина, будь то мышечный или нервно-паралитический яд. Сравнительной токсичности у различных видов животных путем точного определения токсических и смертельных доз уделялось мало внимания. Чтобы восполнить пробел в наших знаниях о токсическом действии кофеина, было предпринято настоящее исследование. Как мы увидим, это оказалось чрезвычайно трудоемкой задачей, потому что в большом количестве экспериментов тщательные наблюдения показали, что особи одного и того же вида значительно различались в своей реакции на препарат. Было также обнаружено, что множество других факторов, как будет показано ниже, играют важную роль в определении токсичности кофеина.

ОСТРАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КОФЕИНОМ.

Целью этих экспериментов было определение устойчивости к кофеину у различных видов животных и с помощью различных методов введения. Поэтому кофеин вводили перорально и подкожно в брюшную полость, в мышцы и внутривенно. Насколько можно было судить по внешнему виду, в качестве объектов для экспериментов были выбраны здоровые животные, но поскольку невозможно с какой-либо степенью точности диагностировать состояние животного при жизни, во многих случаях, когда результат эксперимента был фатальным, прибегали к посмертным исследованиям. Поскольку возраст животного может изменять токсичность как взрослых, так и молодых, для этих экспериментов использовались животные; диета, раса и

время года также играют важную роль в определении токсичности лекарственного средства, и эти факторы также были приняты во внимание в настоящем исследовании.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА КРОЛИКАХ.

Использовали животных разных разновидностей, которым давали кофеин всеми методами, указанными в предыдущем параграфе. Некоторые из кроликов, задействованных в этих экспериментах, получали овсянку, другие получали диету исключительно из моркови в течение нескольких дней или недель до введения кофеина. Эксперименты проводились в любое время года.

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ.

Из изучения литературы о токсичности кофеина следует, что около 150 мг на килограмм, вероятно, является смертельной дозой для кролика при подкожном введении препарата. Поэтому были проведены предварительные наблюдения с такой дозой, но, напротив, было обнаружено, что этого количества на килограмм вряд ли было достаточно для возникновения симптомов в подавляющем большинстве случаев.

Серия А.

[В этих экспериментах использовались дозы от 147 до 167 мг кофеина на килограмм.]

Кролик 332. Бельгийский заяц, самка. Вес 1070 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

25 марта: 8,5 куб. см 2-процентного кофеина (158 мг на килограмм) вводят подкожно в 2.15 ч.; в 4 ч. рефлексы усиливаются; в 5.45 ч. усиление рефлексов становится еще более заметным.

26 марта: Кролик выглядел нормально; никаких симптомов не наблюдалось.

Кролик 331. Бельгийский заяц, самка. Вес 1170 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

25 марта: 2.15 вечера, подкожно введено 9 куб. см 2% кофеина (153 мг на килограмм); в 4 часа дня рефлексы усилены; в 5.45 вечера состояние такое же.

26 марта: Кролик выглядит нормально; никаких симптомов не наблюдается.

Кролик 328. Бельгийский заяц, самка. Вес 1200 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

25 марта: подкожно введено 9 куб. см 2% кофеина (150 мг на килограмм); в 4 часа дня рефлексы увеличены; в 5.45 вечера рефлексы увеличены, но не заметно.

26 марта: Симптомов нет; кролик выглядит нормально.

Кролик 322. Белая самка. Вес 1,065 грамма. Диета, овсяные хлопья.

17 марта: 8 куб. см 2-процентного кофеина (150 мг на килограмм) введены подкожно в 11.55 утра; в 12.55 рефлексы усилились, но ни столбняка, ни каких-либо других симптомов нет.

18 марта: Кролик бегает по клетке; состояние, по-видимому, нормальное.

25 марта: Состояние кролика хорошее.

Кролик 217. Белый. Вес, 1355 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

29 октября: 10 куб. см 2-процентного кофеина (147 мг на килограмм) введены подкожно в 1.51 ч. 5. 15 ч. 5. кролик жив; выжил.

Кролик 219. Мальтийский. Вес 1820 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

29 октября: 14 куб. см 2-процентного кофеина, введенного подкожно в 1.40 ч. л. (153 мг на килограмм); 5.15, кролик жив; выжил.

Кролик 194. Белая самка. Вес 1490 грамм. Диета, овсяные хлопья.

14 октября: подкожно введено 13 куб. см 2-процентного кофеина (174 мг на килограмм); наблюдалось усиление рефлексов и тремора.

15 октября: Состояние кролика хорошее, симптомов нет.

Кролик 191. Коричневый самец. Вес 1,915 грамма. Рацион, овсяные хлопья.

14 октября: подкожно введено 16 куб. см 2-процентного кофеина (167 мг на килограмм); рефлексы усилены, присутствует тремор.

15 октября: Состояние кролика хорошее.

Исследование этой серии показывает, что примерно 150 мг кофеина на килограмм веса вызывали повышенные рефлексы в течение одного-двух часов после инъекции. При увеличении дозы, как у кроликов 194 и 191, симптомы были более выраженными; 150 мг на килограмм можно рассматривать как минимальную дозу, которая вызывает симптомы нервной раздражительности при подкожном введении кофеина. Поэтому были проведены эксперименты с большими дозами, чтобы определить минимальную смертельную дозу.

Серия В.

В этих экспериментах использовалось примерно 0,2 грамма кофеина на килограмм. Диета и расовая принадлежность как возможные факторы, которые могут влиять на токсичность кофеина, стали предметом изучения в этих экспериментах, которые были разделены на две группы, как показано в таблице, [страница 25](#).

Кролик 95. Сero-белый самец. Вес 1478 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

27 февраля: 11.30 утра, подкожно введено 15 куб. см 2% кофеина (210 мг на килограмм); в 2.20 ночи симптомов нет, тремор наблюдается при прикосновении, но не выражен, рефлексы слегка усилены, мышечной ригидности или каких-либо других симптомов нет; в 2.45 ночи кролик внезапно стал очень беспокойным, прыгнул со стола и у него начались судороги; в 3.45 ночи кролик умер, трупное окоченение наступило почти сразу после смерти.

Кролик 96. Сero-белый самец. Вес 1585 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

27 февраля: 16 куб. см 2-процентного кофеина (200 мг на килограмм) введено подкожно в 3: 40 пополудни; усиление рефлексов наблюдается примерно через час после введения кофеина, но других симптомов нет.

28 февраля: Кролик найден мертвым.

Кролик 112. Черная самка. Вес 875 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

18 марта: 9 куб. см 2-процентного кофеина (205 мг на килограмм) вводили подкожно в 3 часа дня; в 3.30 кролик стал беспокойным, рефлексы усилились, наблюдался тремор, но других симптомов не было; в 4.15 у кролика был тремор, с ним обращались, но это не вызвало столбняка, через 10 минут произошел кратковременный столбняк с выздоровлением.

19 марта, 9 утра, найден мертвым.

Кролик 119. Желто-белая самка. Вес 1060 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

17 апреля: 10 куб. см 2-процентного кофеина (188 мг на килограмм) вводят подкожно в 2.10 часа дня

18 апреля: Кролик найден мертвым.

Кролик 195. Белая самка. Вес 1300 грамм. Диетический, морковный, с 7 октября.

14 октября: 13 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм), введенного подкожно в 11.15 утра; в 2.25 у кролика начались судороги, и он умер. *Примечание:* Было замечено изъязвление прямой кишки.

Кролик 208. Серый. Вес 1068 грамм. Диета, морковь, с 7 по 15 октября включительно.

15 октября: в 11 часов утра подкожно введено 10 куб. см 2% кофеина; в 1 час дня наблюдались повышенные рефлексы и дрожь; в 3 часа 45 минут при обращении с кроликом отмечалась дрожь.

16 октября: Кролик найден мертвым. *Примечание:* Выглядел плохо упитанным.

Кролик 247. Бельгийский заяц, самка. Вес 1295 грамм. Диета, овсяные хлопья в течение 10 дней перед экспериментом.

10 ноября: 11 часов утра, моча, полученная из мочевого пузыря, была кислой до лакмусовой бумажки и не содержала сахара или белка, подкожно вводили 13 куб. см 2% кофеина; 1.30 часа дня, полученная 15 куб. см мочи была заметно щелочной до лакмусовой бумажки и содержала раствор Фелинга; 2.30 часа дня, значительное уменьшение количества мочи, наблюдался выраженный тремор, но столбняка не было.

11 ноября: 10.30 утра, взятие 95 куб. см мочи показало умеренное снижение концентрации раствора Фелинга, симптомов нет, состояние кролика, по-видимому, хорошее.

Кролик 248. Бельгийский заяц, самка. Вес 1305 грамм. Диета, овсяные хлопья последние 10 дней перед экспериментом.

10 ноября: 11 часов утра, моча кислее лакмусовой бумажки, белка нет, сахара нет; подкожно введено 13 куб. см 2% кофеина; 1.30 часа дня, моча была слабощелочной, лакмусовой бумажки нет, раствор Фелинга не уменьшился; 2 часа дня, рефлексy увеличились; 2.30 часа дня, из мочевого пузыря получено 2 куб. см мочи, сахара много; 4.45 часа дня, рефлексy увеличились, как и раньше, но столбняка нет.

11 ноября: 10.30 утра, анализ мочи показал небольшое снижение концентрации раствора Фелинга; в остальном состояние кролика было хорошим; у кролика не было обнаружено никакого воздействия кофеина.

Кролик 337. Бельгийский заяц. Вес 1040 грамм. Диета, морковь, с 31 марта по 6 апреля включительно.

6 апреля: 3 часа дня, 11 куб. см 2% кофеина введено подкожно в спину (0,211 на килограмм); 4.30 вечера, рефлексy сильно усилены.

7 апреля: 8.15 утра; состояние хорошее, симптомов нет.

Кролик 336. Бельгийский заяц. Вес 1040 грамм. Диета, морковь, с 31 марта по 6 апреля включительно.

6 апреля: 3 часа дня, 11 куб. см 2% кофеина введено подкожно в ткани спины.

7 апреля: 8.15 утра, симптомов нет, состояние хорошее.

Хотя симптомы появились у кроликов группы I (см. Таблицу, [стр. 25](#)) примерно через то же время после введения кофеина, что и у кроликов предыдущей серии, все они закончились летально через 2-24 часа после его введения. Двух из этих кроликов (№ № 195 и 208) кормили морковью в течение нескольких дней перед введением кофеина, остальных кормили овсом. Поскольку симптомы и смерть появились у этих двух кроликов примерно в то же время, что и у остальной части этой группы, можно сделать вывод, что кофеин не менее токсичен при скармливании моркови, чем при исключительном рационе овса. Но поскольку кролик № 208 плохо питался, а у кролика № 195 наблюдалось изъязвление прямой кишки, вполне возможно, что кофеин может быть менее токсичным для нормальных кроликов на этой диете. Это было протестировано на кроликах № № 336 и 337, оба из которых, казалось, были свободны от аномалий и хорошо питались. Поскольку эти кролики выжили и проявляли легкие симптомы только интоксикации, казалось бы, морковная диета снижает токсичность кофеина.

Однако было высказано предположение, что другой фактор может быть причиной большей устойчивости к кофеину у этих двух кроликов, а именно расовая принадлежность. Это было протестировано на кроликах 247 и 248, обоих бельгийских зайцах. Поскольку токсичность кофеина у этих двух кроликов была такой же, как у № № 336 и 337, диетой как фактором острой кофеиновой интоксикации можно пренебречь. Следовательно, большая устойчивость к кофеину у этих четырех кроликов, по всей вероятности, обусловлена различием расы. Это предположение получило дополнительную поддержку в экспериментах следующей серии.

Серия С.

Целью этих экспериментов было определение минимальной смертельной дозы для серого кролика и получение дополнительных доказательств токсичности кофеина для нескольких

разновидностей кроликов. Было проведено восемь экспериментов, в которых давали от 236 до 252 мг на килограмм. Белые кролики, числом три, получали 250, 242 и 238 мг на килограмм. Все остальные (это были бельгийские зайцы) получали от 236 до 252 мг на килограмм. Двух белых кроликов кормили морковью в течение одной недели, предшествующей инъекции кофеина. Другого кормили овсом. Три бельгийских зайца сидели на овсяной диете, двоих кормили морковью за неделю до эксперимента с кофеином.

Кролик 122. Белый, самка. Вес 2060 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

14 апреля: 25 мл 2%-ного кофеина (250 мг на килограмм) в водном растворе вводили подкожно в спину в 1.35 часа дня; 4.30 часа дня, тремор, рефлексы усилены, в остальном состояние хорошее.

16 апреля, 9 утра, найден мертвым в клетке. *Вскрытие*: печень сильно перегружена; почки перегружены корковым и продолговатым мозгом; в желудке обнаружены небольшие геморрагические участки, перфоративные язвы в пилорической части; на слизистой оболочке тонкой кишки петехии; легкие и селезенка в норме.

Кролик 234. Белый, самка. Вес 1650 грамм. Диета 2-9 ноября, морковь.

9 ноября: 10.45 утра, 20 куб. см 2-процентного кофеина (242 мг на килограмм), вводимого подкожно.

10 ноября, 9 часов вечера, найден мертвым.

Кролик 335. Серый заяц, самка. Вес 1170 грамм. Диета с 31 марта по 7 апреля, морковь.

7 апреля: 9.30 утра, 14 куб. см 2-процентного раствора кофеина (240 мг на килограмм) вводят подкожно в спину; в 10.30 рефлексы значительно усилены, кролик чрезвычайно чувствителен.

8 апреля, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие*: Печень была перегружена и содержала несколько кокцидиозных узелков; желудок раздут от довольно сухой пищевой массы; на слизистой оболочке наблюдалось легкое катаральное воспаление; слизистая оболочка кишечника также слегка воспалена.

Кролик 249. Бельгийский заяц, самка. Вес 1185 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

11 ноября: Моча, 5 куб. см, от кислоты мочевого пузыря до лакмусовой бумажки, без сахара, без альбумина; 11.50 утра, подкожно введено 14 куб. см 2% кофеина (236 мг на килограмм); 3.45 вечера, рефлексы усилены, отмечена гиперестезия, но столбняка нет, даже при обращении; в 4 часа собрано 30 куб. см мочи, количество раствора Фелинга значительно уменьшилось.

12 ноября: 10 утра, собрано 8 куб. см мочи, сильное сокращение, из мочевого пузыря извлечено всего несколько кубических сантиметров, сахара не содержалось, общее состояние кролика хорошее, симптомов кофеиновой интоксикации нет.

Кролик 321. Желтый, самка. Вес 1135 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

16 марта 1910 г.: 11.50 утра, 14 куб. см 2-процентного кофеина (246 мг на килограмм) введено подкожно в спину; в 2 часа дня рефлексы повышены, очень чувствителен, начал бегать, когда

положил на пол, никаких манипуляций, кроме тех, что требовались для удаления и возвращения в клетку, кал мягкий.

17 марта: 9.30 утра, состояние хорошее, кролика положили на пол, походка нормальная, но ходить не хочет.

18 марта: 9 утра, ходит, когда кладут на пол, аппетит хороший, состояние кажется нормальным.

25 марта: 11 утра, кролик еще жив, состояние хорошее.

Кролик 250 г. Бельгийский заяц, самка. Вес 1435 г. Диета, овсяные хлопья не менее чем за два дня до эксперимента.

11 ноября: 11 утра, моча от кислоты мочевого пузыря до лакмусовой бумажки, без альбумина, без сахара; 11.10, 18 куб. см, 2% кофеина (252 мг на килограмм); 3.45, рефлекс и гиперестезия, столбняка нет; 4 часа дня, 60 куб. см мочи, выраженное снижение концентрации раствора Фелинга.

12 ноября: 10 утра, состояние кролика хорошее, симптомов кофеиновой интоксикации нет, собрано 80 куб. см мочи, содержание сахара значительное, из мочевого пузыря получено всего несколько кубических сантиметров мочи, раствор Фелинга не уменьшен.

Кролик 834. Бельгийский заяц, самка. Вес 1270 грамм. Диета, морковь, с 31 марта по 7 апреля.

7 апреля: 9.30 утра, 15 куб. см 2-процентного кофеина (240 мг на килограмм) введено подкожно в спину; в 10.30 утра рефлекс значительно усилен, кролик чрезвычайно чувствителен.

8 апреля, 9 утра, состояние хорошее, симптомов нет.

Кролик 233. Белый, самец. Вес 1675 грамм. Диета, морковь, со 2 по 9 ноября.

9 ноября: 10.50 утра, 20 куб. см 2% кофеина (238 мг на килограмм) введены подкожно, никаких симптомов не наблюдалось до 5 часов вечера, когда были замечены повышенные рефлекс и гиперестезия, но столбняка не было.

10 ноября: 9 утра, паралич задних конечностей; скончался в 1 час дня

Анализ результатов, полученных в экспериментах этой серии, и проверка таблицы I, [страница 25](#), показывают, что все четыре кролика, которые пережили дозы от 236 до 252 мг кофеина на килограмм, были бельгийскими зайцами. Из четырех умерших только один был бельгийским зайцем. Остальные трое были белыми кроликами. Двоих из них кормили овсом; двое других получали морковь в течение семи дней, предшествовавших введению кофеина. Таким образом, эта диета, по-видимому, не влияет на токсичность кофеина. Более того, можно заметить, что кролик № 122, которого кормили овсом, умер после приема 250 мг на килограмм, в то время как кролик № 250 получал ту же диету и пережил ту же дозу кофеина на килограмм.

Эксперименты 234 и 334 дают еще одну иллюстрацию того, что токсичность кофеина не зависит от диеты, поскольку обоих кроликов кормили морковью, но одинаковая доза кофеина вызвала

только симптомы у одного, в то время как для другого она оказалась смертельной. Таким образом, очевидно, что разница в устойчивости к кофеину, показанная в этих экспериментах, по всей вероятности, обусловлена расовой принадлежностью, поскольку бельгийский заяц более устойчив к кофеину, чем кролики других разновидностей. Кролик № 335, по-видимому, является исключением, но посмертное исследование показало наличие кокцидиоза печени. Как будет показано ниже, везде, где преобладало это состояние, даже меньшие дозы кофеина оказывались смертельными.

Серия D.

Целью этой серии экспериментов было получение дополнительных доказательств устойчивости различных рас кроликов к кофеину и определение наименьшей дозы, которая, несомненно, смертельна для серого кролика или бельгийского зайца. Рацион во всех случаях состоял из овсянки, которую давали неограниченно, за исключением кролика № 235, который получал морковь в течение одной недели до инъекции кофеина. Вводимые дозы варьировались от 267 до 300 мг на килограмм и вводились различным разновидностям взрослых кроликов.

Кролик 253. Коричнево-черный, самец. Вес 1600 грамм. Диета, овсяные хлопья, с 9 по 12 ноября.

12 ноября: 11.30 утра, моча из мочевого пузыря кислая, белка нет, сахара нет; 11.35 утра, подкожно введено 22 куб. см 2% кофеина (275 мг на килограмм); 11.45 утра, кролик спрыгнул со стола, у него были судороги, втягивание головы и опистотоз, общий тремор, передние конечности вытянуты, задние конечности почти в норме, частые подергивания; умер в 12.15.

Кролик 252. Черный, самка. Вес 1335 грамм. Диета, овсяные хлопья, с 9 по 12 ноября.

12 ноября: 11.30 утра, подкожно вводится 18 куб. см 2% кофеина (270 мг на килограмм). Моча, полученная из мочевого пузыря перед инъекцией, кислая, без белка, без сахара, цвет нормальный, тремор и сильное возбуждение замечены около 12 часов дня; в 4.30 пополудни при обращении проявлялись необычное беспокойство и возбуждение, за которыми следовали судороги с опистотозом; редкие подергивания, состояние плохое. Умер в 4.35 вечера

Кролик 327. Белый, самка. Вес 820 грамм. Диета, овсяные хлопья, с 8 по 16 марта.

16 марта: 11.45 утра, 12 куб. см 2-процентного кофеина (292 мг на килограмм) были введены подкожно в спину; в 2 часа ночи найден мертвым, но был еще теплым. *Вскрытие:* Геморрагический участок в месте инъекции в мышцы позвоночника; в подкожной области живота обнаружен большой участок творожисто-гнойного материала; печень и селезенка набухли; мочевой пузырь наполнен; кишечник в норме.

Кролик 340. Бело-коричневый самец. Вес 1465 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

30 марта: 3.20 пополудни, 20 мл 2-процентного кофеина (273 мг на килограмм) введено подкожно в спину.

31 марта в 9 утра найден мертвым.

Кролик 341. Белый с коричневым. Вес 1450 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

30 марта: 3.20 пополудни, 20 куб. см 2-процентного кофеина (270 мг на килограмм) введено подкожно в спину; 4.40 пополудни, найден при смерти, у него были судороги; 4.45 пополудни, мертв.

Кролик 326. Белый, самец. Вес 1645 грамм. Диета, овсяные хлопья, с 8 по 16 марта.

16 марта 1910 г.: 12 часов дня, 20 куб. см 2-процентного кофеина (243 мг на килограмм) введено подкожно в спину; в 2 часа ночи отмечена дрожь, гиперчувствительность, начал бегать, когда положил на пол; с кроликом обращались не больше, чем требовалось для его извлечения из клетки и возвращения в нее.

17 марта: 9.30 утра, тремор все еще присутствует и выражен, в остальном общее состояние хорошее; других симптомов нет.

18 марта: 9.30 утра, аппетита нет, дрожь все еще присутствует, общее состояние плохое; умер около 2 часов ночи

Кролик 235. Бельгийский заяц, самец. Вес 1870 грамм. Диета, морковь, со 2 по 9 ноября.

10 ноября: 11.05 утра, 25 куб. см 2-процентного кофеина (267 мг на килограмм) введено подкожно; рефлексy усилены, тремор, но столбняка не наблюдается; найден мертвым на следующее утро.

Кролик 316. Бельгийский заяц, самка. Вес 860 грамм. Диета, овсяные хлопья, с 8 по 16 марта.

16 марта 1910 г.: 11.40 утра, 12 куб. см 2-процентного кофеина (267 мг на килограмм) введено подкожно в спину; 2.15 часа ночи, рефлексy несколько усилены, но не заметно; ходит, когда его ставят на пол; походка неуклюжая и медленная; наблюдается дрожание головы; 2.35 часа ночи, кролик лежит в клетке, задние конечности вытянуты и неподвижны, передние согнуты, голова втянута; все еще дышит; время от времени наблюдаются спазмы. Кролик умер в 3 часа дня. *Вскрытие:* В месте инъекции в мышцах спины повреждений нет; печень и селезенка увеличены; кишечник инъецирован; другие органы, по-видимому, в норме.

Кролик 395. Бельгийский заяц, самец. Вес 1410 грамм.

18 августа: в 1 час ночи 20 куб. см 2-процентного кофеина (283 мг на килограмм) введено подкожно в спину; в 4 часа дня рефлексy заметно усилены; в 5 часов вечера рефлексy примерно те же, но столбняка нет.

19 августа, 9.15 утра: Рефлексy заметно усилились.

21 августа, вес 1215 грамм. Дано 275 мг на килограмм кофеина; симптомов не наблюдается.

23 августа найден мертвым. *Вскрытие:* Печень сильно набухла; желудок довольно сильно вздут, слизистая оболочка в слегка воспаленном состоянии; содержимое тонкой кишки жидкое, но стенки ее выглядят нормально; другие органы выглядят нормально.

Кролик 396. Бельгийский заяц, самка. Вес 1475 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

18 августа: в 1 час ночи 20 куб. см 2-процентного кофеина (272 мг на килограмм) введено подкожно в спину; в 4 часа дня рефлексy заметно усилились; в 5 часов вечера рефлексy заметно усилились, но столбняка нет.

19 августа: 10.30 утра, рефлексы все еще очень заметно повышены; кролик подпрыгивает при прикосновении.

21 августа: Вес - 1245 граммов. Ввели подкожно 275 мг кофеина на килограмм; рефлексы усилились, задние конечности одеревенели более чем через час.

22 августа, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие*: Органы грудной клетки выглядят нормально; желудок вздут, слизистая оболочка поражена катаральным воспалением; содержимое желудка покрыто блестящей слизью; содержимое тонкой кишки жидкого характера и окрашено желчью; печень поражена кокцидиями; почки и селезенка выглядят нормально.

Кролик 397. Бельгийский заяц, самец. Вес 1375 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

19 августа: 10.30 утра, 20 куб. см 2-процентного кофеина (290 мг на килограмм) вводят подкожно в спину.

22 августа, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие*: Желудок раздут при приеме пищи; на слизистой оболочке обнаружено катаральное воспаление с обильными выделениями; большая часть кишечника показала состояние, сходное с состоянием желудка, содержимое состояло в основном из блестящей слизи; печень увеличена; другие органы, по-видимому, в норме.

Кролик 398, бельгийский заяц, самка. Вес 1570 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

19 августа: 10.30 утра, 23 куб. см 2-процентного кофеина (293 мг на килограмм) введены подкожно в спину; в 4 часа дня найден мертвым. *Вскрытие*: Органы грудной клетки, по-видимому, в норме; слизистая оболочка желудка, как правило, имела катаральное воспаление; толстый кишечник несколько поврежден, но стенки выглядели нормально; другие органы в норме.

Кролик 399, бельгийский заяц, самец. Вес 1725 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

19 августа: 10.30 утра, 26 куб. см 2-процентного кофеина (300 мг на килограмм), введенного подкожно в спину; найден мертвым в 4.30 пополудни. *Вскрытие*: легкие слегка перегружены; печень набухшая и рыхлая; киста желчного пузыря хорошо заполнена; в желудке обнаружен катаральный гастрит; инъекция брыжейки и кишечника; в почках обнаружена выраженная гиперемия коры.

Результаты экспериментов этой серии также указывают на то, что бельгийский заяц более устойчив к кофеину, чем кролики других сортов. Таким образом, из четырех серых кроликов (№ 235, 316, 395 и 396), которые получали от 267 до 283 мг кофеина на килограмм, двое умерли, а двое выжили, [B] у одного из которых, 396, было выявлено наличие кокцидиоза печени. С другой стороны, можно заметить, что черные и белые кролики, которые получали от 270 до 275 мг кофеина на килограмм, все умерли от воздействия препарата; один в течение 1 часа 25 минут, а другой в течение 50 часов после введения кофеина, в то время как № 340 умер ночью. Кроме того, следует отметить, что из трех последних кроликов этой серии, которые были бельгийскими зайцами и получили 290, 293 и 300 мг кофеина, двое умерли через шесть часов после инъекции, в то время как другой, № 397, прожил три дня. Таким образом, минимальная смертельная доза кофеина для бельгийских зайцев составляет от 290 до 300 мг на килограмм при подкожном введении, что примерно на 50% больше, чем для кроликов других разновидностей.

Серия Е.

В серии А было показано, что 0,15 кофеина на килограмм вызывает симптомы интоксикации. Однако, прежде чем прийти к выводу, что это наименьшая доза, вызывающая симптомы отравления, был проведен ряд экспериментов с меньшими дозами. Было обнаружено, что в подавляющем большинстве случаев 0,1 кофеина на килограмм может вызвать диурез, но никаких нервных или мышечных симптомов. Однако у некоторых кроликов даже такая доза оказалась смертельной. Посмертные исследования в этих случаях показали наличие кокцидиоза печени, и следует напомнить, что аналогичные наблюдения проводились и ранее. Таким образом, вполне возможно, что кокцидиоз печени является важным фактором снижения резистентности к кофеину. Эксперимент 551 (стр. 25) показывает, что другие условия могут аналогичным образом повышать токсичность кофеина.

Кролик 325. Белый, самка. Вес 1,065 грамма. Диетический, овсяные хлопья.

17 марта: 11 утра, 6 куб. см 2-процентного (112 мг на килограмм) кофеина введено подкожно в спину. Перед введением кофеина из мочевого пузыря выдавливается около 5 куб. см мочи.

17 марта: 1 час дня, задние лапы скрещены и вытянуты, передние лапы также вытянуты; кролик лежит, вытянувшись, на животе.

17 марта: 5.40 вечера, кролик все еще жив, состояние несколько улучшилось.

18 марта, 9 утра, найден мертвым, окоченевшим и замерзшим. *Вскрытие:* Геморрагический участок в месте прививки; в подкожной области обоих бедер обнаружена геморрагическая инфильтрация тканей; в печени обнаружены кокцидиозные поражения; другие органы, по-видимому, в норме.

Кролик 330. Бельгийский заяц, самка. Вес 935 грамм; плохо питается.

18 марта: 3.35 пополудни, 5 куб. см 2-процентного кофеина (107 мг на килограмм) введено в подкожные ткани спины; 5.30 пополудни, симптомов нет.

19 марта, 9 утра, симптомов нет.

25 марта: Вес 825 грамм.

Кролик 329. Бельгийский заяц, самец. Вес 775 грамм; плохо питался. Получено 18 марта.

18 марта: 3.30 пополудни, 4 куб. см 2-процентного кофеина (103 мг на килограмм) введены в подкожные ткани спины; 5.30 пополудни, симптомов нет.

19 марта, 9 утра, симптомов нет.

25 марта: Кролик живой, в хорошем состоянии; вес 825 грамм.

Кролик 320. Черный, самец. Вес 1040 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

17 марта: 11 часов утра, 6 куб. см 2-процентного кофеина введено подкожно в спину; перед введением кофеина из мочевого пузыря получено всего несколько капель мочи; 1 час дня, кролик очень беспокойный; убежал, когда его положили на пол; заплакал, когда к нему прикоснулись листом бумаги; дрожи не наблюдалось, но кролик обессилел и не мог ходить;

ноги вытянуты; после бега в течение примерно минуты была заметна одышка, но кролик вскоре поднялся на ноги; 5.40 часов вечера, кролик поднялся на ноги.

18 марта, 9 утра, найден мертвым, но еще теплым. *Вскрытие*: Легкие усеяны маленькими серовато-белыми узелками, спайки с реберной плеврой; вероятно, кокцидиозные поражения; печень усеяна кокцидиозными узелками. Кровоизлияния в месте прививки.

Кролик, 551. Серый, самка. Вес, 26 января, 1650 грамм. Диета, овсяные хлопья; ежедневно с 26 по 31 января принимать по 20 куб. см 25-процентного алкоголя.

31 января: Вес 1450 грамм; 10.20 утра, температура 101,6 °; 10.45 утра, температура 101,6 °; получил 7 куб. см 2-процентного кофеина подкожно в спину; 11.15 утра, кратковременные судороги; приподнялся на задних лапах, широко расставив передние; 4.10 вечера, выглядел нормально, гиперчувствительности нет; 4.30 вечера, состояние, казалось, хорошее.

1 февраля: 9 утра, найден мертвым, был жив в 5.30 вечера предыдущего дня. *Вскрытие*: Обнаруженные повреждения затронули в основном грудную полость; легкие были поражены печенью, и фиброзно-пластический экссудат привел к их прилипанию к реберной плевре; печень набухла и казалась жирной; никаких выраженных поражений пищеварительного тракта, единственным заметным признаком был небольшой катар желудка; почки и селезенка в норме.

Таблица 1.—Подкожные инъекции кофеина —кроликам.

СЕРИЯ А.						
Номер	Вес.	Количество кофеина на килограмм	Появление симптомов при	продолжительности жизни.	Диета.	Замечания.
	Грам м.	Мг.				
332	1,070	158	за 1 час 45 минут	Пережаренный	овес	Серый.
331	1,170	153	ду.	ду.	Ду.	328
1,200	150	150	делай.	делай.	делай.	Делай.
322	1,065	150	1 час	делай.	делай.	Белый.
217	1,355	147		ду.	ду.	Ду.
Ду.	Ду.	219		1,820	153	Мальтийский.
194	1,490	174		делай.	ду.	ду.
Белый.	191	1,915		167	делай.	Светло-коричневый.

.СЕРИЯ В, ГРУППА I.

95	1,478	210	2 часа 50 минут	3 часа 10 минут	Овсяные	хлопья	
белог о цвета .	96	1,585	200	За 1 час	Около 18 часов	готовьте..... Серый белый.	
112	875	205	30 минут	делать.	делать.	Черный.	
119	1,060	188		делать.	делать.	Желтый белый.	
195	1300	200		3 часа 10 минут	Морковь	белая.	
208	1,068	188	2 часа	Около 24 часов	делать.	Серый.	
СЕРИЯ В, II ГРУППЫ.							
247	1,295	200	2.5 часа	выжил	овес	серый.	
248	1,305	200	3 часов	сделать.	делать.	Делать.	
337	1,040	211	1,5 часа	делать.	Морковь	Делать.	
336	1045	211	делать.	делать.	делать.	СЕРИЯ С.	
122							
2060	250	2 часа 55 минут	1,5 дня	Овсянка	белая.	234	
1650	242	Около 24 часов		Морковь	делать.	335	
1170	240	1 час	делать.	делать.	Серый кокциди оз.	.	
249	1,185	236	4 часа	Пережаренного	овса	серого.	
321	1,135	246	2 часа 10 минут	делать.	делать.	Желтый.	
250	1,435	252	4 часа 35 минут	делать.	делать.	Серый.	
334	1,270	240	1 час	делать.	Морковь	Готовьте морковь.	
233	1,675	238	6 часов 10 минут	26 часов	готовьте.	Белый.	
СЕРИЯ D.							
253	1600	275	10 минут	35 минут	Овсяных	хлопьев коричневого и черного цвета.	
252	1335	270	30 минут	4 часа 55 минут	готовьте.	Черный.	
327	820	292		2 часа 15 минут	до.	Белый.	
340	1465	273		Примерно за 18 часов	сделать.	Белое и коричневое.	
341	1450	270		1 час 25 минут	делать.	Делать.	

326	1645	243	2 часа	50 часов	делать.	Белая.
235	1875	267		20 часов	Морковь	Серая.
316	860	267	2 часа 45 минут	3 часа 20 минут	Овсянка	.
395	1410	283	3 часа	выжила		.
395	1215	275	.	Около 2 дней	Овса	Делать.
396	1,475	272	делать.	Выжил	.	Делать.
396	1,245	275	1 час	Около 18 часов	делать.	Делать.
397	1,375	290		3 дня	делать.	Делать.
398	1,570	293		5,5 часа	делать.	Делать.
399	1,725	300		6 часов	делать.	Делать.

СЕРИЯ Е.

325	1,065	112	2 часа	Менее 22 часов	Овес	Белая самка.
330	935	107	Ни один	не выжил		Серый.
329	775	103	до.	до.		Серый самец.
320	1,040	115	2 часа	46 часов	Овсяные хлопья	Черный самец.
551	1450	100	30 минут	Меньше, чем за 24 часа	.	Серая самка.

ПРИЕМ ВНУТРЬ.

Эти эксперименты проводились на двух разновидностях кроликов, белом и сером. Рацион состоял в основном из овса, но в нескольких случаях морковь составляла исключительный рацион. Пища и вода давались неограниченно. Через желудочный зонд вводили 2-процентный раствор кофеина. Поскольку обычно предполагается, что устойчивость к большинству лекарств при пероральном введении выше, чем при введении любым другим путем, в серии предварительных экспериментов вводили дозы от 175 до 200 мг на килограмм, все из которых проводились на серых кроликах весом от 865 до 1135 граммов, которых кормили морковью в течение нескольких дней до эксперимента. Три кролика выжили, у двух не было никаких симптомов; в другом случае паралич задних конечностей наблюдался через пять часов после приема кофеина, и на следующее утро он был найден мертвым. К сожалению, вскрытие не проводилось. Низкая резистентность этого животного к кофеину, вероятно, была вызвана каким-то ненормальным состоянием, которое развилось примерно во время эксперимента, поскольку этот кролик получал 325 мг кофеина на килограмм двумя неделями ранее, и в результате этого лечения наблюдалось только усиление рефлексов. Следовательно, 200 мг кофеина на килограмм не может считаться токсичной дозой при приеме внутрь. Следовательно, в следующих экспериментах давались более высокие дозы.

Серия А.

Кролик 248. Бельгийский заяц. Вес 1170 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

17 ноября: в 1.20 пополудни, 19,5 куб. см 2% кофеина (330 мг на килограмм) внутрь; в 4.30 пополудни, повышенная чувствительность.

19 ноября: Симптомов нет; в 9 утра собрана моча, количество раствора Фелинга не уменьшилось; кролик выжил.

Кролик 241. Белый самец. Вес 1380 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

17 ноября: 1.15 пополудни, 20 куб. см 2% кофеина (290 мг на килограмм) внутрь; 4.30 пополудни, некоторая повышенная чувствительность, но других симптомов нет.

18 ноября: 9 утра, собрана моча, количество раствора Фелинга не уменьшилось; симптомов нет; кролик выжил.

Кролик 249. Бельгийский заяц. Вес 890 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

17 ноября: в 1.30 пополудни принято 14,5 куб. см 2% кофеина (325 мг на килограмм); в 4.30 пополудни повышенная чувствительность; других симптомов нет.

18 ноября: 10 утра, симптомов нет; собрана моча, сокращения нет; кролик выжил.

Серия В.

Целью этих экспериментов было определение минимальной смертельной дозы кофеина у двух разновидностей кроликов, белого и серого. Все отобранные животные были примерно одинакового веса.

Кролик 239. Бельгийский заяц, самец. Вес 935 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

19 ноября: 4 часа дня, 17 куб. см 2-процентного кофеина (363 мг на килограмм), вводимого внутрь, с последующим введением 10 куб. см 0,9-процентного раствора соли.

20 ноября: Исследование мочи, сахар не обнаружен, никаких симптомов после инъекции не замечено.

Кролик 254. Бельгийский заяц, самка. Вес 975 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

19 ноября: 4.05 вечера, 18 куб. см 2%-ного кофеина (369 мг на килограмм), вводимого внутрь, с последующим введением 10 куб. см 0,9%-ного раствора соли.

20 ноября, 9 утра, кролик найден мертвым.

Кролик 267. Белый. Вес, 1050 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

23 ноября: 12.10, 18 куб. см 2-процентного кофеина (342 мг на килограмм) внутрь, затем 18 куб. см солевого раствора; 1 час дня, повышенные рефлексy, выраженный тремор, но столбняка нет; 1.05 часа дня, кролик растянут на животе, задние конечности вытянуты и парализованы, вскоре после этого начались клонические спазмы, которые повторялись примерно каждую минуту; 1.14 часа дня, столбняк и смерть. *Вскрытие:* Обнаружено жировое перерождение печени; небольшое воспаление желудка и кишечника; другие органы в норме.

Кролик 268. Белый. Вес 1100 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

23 ноября: 20 куб. см 2-процентного кофеина (363 мг на килограмм), введенных внутрь, с последующим введением 20 куб. см солевого раствора; 1.15 ч. л., несколько повышенная чувствительность; 4.30 ч.л., довольно выраженный тремор, мочи не выделялось, из мочевого пузыря получено около 2 куб. см мочи кровавого вида, которая содержала белок и значительное количество гликогена; кролик умер.

Кролик 419, бельгийский заяц, самец. Вес 1600 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

26 сентября: 10 утра, 28 куб. см 2-процентного кофеина (350 мг на килограмм) внутрь; рефлексы усилились в 4 часа дня; в 6 часов вечера рефлексы все еще увеличены, других симптомов нет.

27 сентября, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие:* легкие, печень и почки перегружены; другие органы в норме.

Кролик 420. Бельгийский заяц, самец. Вес 1250 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

26 сентября: 10 утра, внутрь введено 22 куб. см 2% кофеина (352 мг на килограмм); в 11.35 - судороги; в 12 часов дня найден мертвым. *Вскрытие:* В печени обнаружен очень обширный кокцидиоз; других поражений нет.

Кролик 421. Бельгийский заяц, самец. Вес 1485 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

26 сентября: 10 утра, 26 куб. см 2-процентного кофеина (351 мг на килограмм) внутрь; в 4 часа дня рефлексы усилены; в 6 часов вечера рефлексы такие же, столбняка не наблюдается.

27 сентября, 9 утра, кролик найден мертвым. *Вскрытие:* Заложенность легких и почек; печень перегружена и слегка жирная.

Кролик 424. Белый, самец. Вес 1295 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

26 сентября: в 2 часа ночи, 19 куб. см 2-процентного кофеина (293 мг на килограмм) внутрь; в 4 часа дня рефлексы усилены, других симптомов нет; в 6 часов вечера, с 4 часов утра изменений нет

27 сентября, 12 часов дня, конвульсии и смерть. *Вскрытие:* Гиперемия легких; других повреждений нет.

Кролик 423. Белый, самец. Вес 1205 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

26 сентября: в 2 часа ночи, внутрь введено 18 куб. см 2% кофеина; в 4 часа дня рефлексы усилены, столбняка нет; в 6 часов вечера, состояние не изменилось с 4 часов вечера.

27 сентября, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие:* легкие, печень и почки перегружены; другие органы в норме.

Кролик 422. Белый, самец. Вес 1440 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

26 сентября: 2 часа дня, 21 куб. см 2-процентного кофеина (291 мг на килограмм) внутрь; рефлексы усиливаются в 4 часа дня

27 сентября: 3 часа дня, жив, симптомов нет; 4 часа дня, судороги с выздоровлением, вскоре последовал сильный приступ столбняка, который длился около одной минуты и сменился параличом; кролик умер в 4.30. *Вскрытие*: Печень слегка перегружена; на небольшом участке кишечника обнаружены застойные явления и отек; другие органы в норме.

Изучение этих экспериментов также показывает значительные различия в токсичности кофеина при приеме внутрь. В некоторых случаях доза 300 мг на килограмм и даже меньше вызывала смерть, как у кроликов 423 и 424. Однако у других кроликов примерно те же дозы кофеина вызывали только усиление рефлексов. Те же симптомы наблюдались у № № 248 и 249 после введения 325-330 мг кофеина на килограмм, в то время как другой кролик (№ 239) пережил дозу 363 мг на килограмм. Однако то, что это исключение, явствует из результатов следующих экспериментов на кроликах № № 419, 420 и 421, все из которых умерли после приема 350 мг кофеина на килограмм, и кроликах 267 и 268, для которых дозы 363 и 342 мг соответственно на килограмм оказались смертельными. Далее будет замечено, что серые кролики более устойчивы к кофеину, чем белые животные, поскольку 350 мг на килограмм были наименьшей смертельной дозой для кроликов 419, 420 и 421, все из которых были серыми кроликами, в то время как доза в 290 мг на килограмм была смертельной для некоторых белых кроликов. Опять же, следует отметить, что из двух серых кроликов, № № 254 и 239, которые получили наибольшие дозы в этих экспериментах, а именно 369 и 363 мг соответственно, выжил один. Наибольшие дозы, полученные белым кроликам, составляли 363 и 342 мг кофеина на килограмм. Оба они умерли от действия препарата. Таким образом, можно сделать вывод, что минимальная токсичная доза для серого кролика составляет около 325 мг кофеина на килограмм, а минимальная смертельная доза составляет не менее 350 мг на килограмм. В этой связи следует отметить, что посмертное исследование показало обширный кокцидиоз у кролика № 420 и жировую дистрофию печени у кролика № 421, в то время как макроскопическое исследование органов под № 424 и 423 не выявило наличия таких аномалий. Поскольку, как было отмечено в разделе о подкожных инъекциях и в других разделах настоящего исследования, патологические изменения склонны снижать устойчивость к кофеину, вполне возможно, что 350 мг на килограмм не является минимальной смертельной дозой для нормального кролика. Действительно, эксперимент на кролике 239 подтверждает эту точку зрения, тем самым предоставляя дополнительные доказательства различий в устойчивости к кофеину у двух разновидностей кроликов.

Таблица 2. Прием кофеина внутрь.

СЕРИЯ А.						
Количество кроликов	весе.	Количество кофеина	Симптомы	Продолжительность жизни.	Диета.	Замечания
в		на килограмм	.			.
	Грам	Мг.				
248	1170	330	овса	серого,	выдержанного	3 часа.

241	1380	290	2 часа	делать.	делать.	Белый самец.
249	890	325	3 часа	делать.	делать.	Серый самец.
СЕРИЯ В.						
239	935	363		Пережитых	овса	Серого самца.
254	975	369		Около 2 дней	делают.	Серая самка.
267	1050	342	50 минут	1 час	делаю.	Белый.
268	1100	363		Около 3 часов	делай.	Делай.
419	1600	350	6 часов	меньше, чем	делай.	Серый самец.
420	1250	352	1 час	2 часа	делать.	Делать.
421	1485	351	6 часов	Меньше, чем	делать.	Делать.
424	1295	293	2 часа	22 часа	делать.	Белый мужчина.
423	1,205	300	есть.	Меньше, чем	делай.	Делай.
422	1440	291	делай.	2 с половиной часа	делай.	Делай.

ИНЪЕКЦИЯ В БРЮШНУЮ ПОЛОСТЬ.

В ряде экспериментов кофеин вводили в брюшную полость. Для этой цели использовались кролики различных пород, получавшие рацион из овса или моркови; корм и вода давались неограниченно. Были определены минимальные дозы, необходимые для того, чтобы вызвать симптомы или вызвать смерть у этих животных; также были проведены тесты с кофеином на молодых кроликах с целью изучения влияния возраста на резистентность к этому веществу. Результаты показаны в следующих экспериментах:

Серия А.

В этой серии вводили большие дозы, приблизительно 0,3 грамма на килограмм.

Кролик 71. Серая самка. Вес 1659 грамм.

20 января: в 2.20 ночи в брюшную полость ввели 25 мл водного раствора 2% кофеина (300 мг на килограмм); в 3.45, когда двери клетки были открыты, у кролика случился непродолжительный спазм.

21 января: Кролик найден мертвым.

Кролик 72. Серый с белым. Вес 1402 грамма.

21 января: 11.17 утра, 20,2 куб. см (водного раствора) 2-процентного кофеина (300 мг на килограмм) введено в брюшную полость из бюретки; в 11.25 утра - паралич; в 11.30 утра у

кролика были судороги, когда его подняли с пола, за которыми последовали несколько спазмов позже; в 11.35 утра - типичный столбняк; в 12.30 пополудни обнаружен мертвым.

Кролик 61. Черная самка. Вес 2143 грамма.

19 января: 40 куб. см 2-процентного водного раствора кофеина (300 мг на килограмм), введенного в брюшную полость из бюретки; столбняк при введении около 30 куб. см; при извлечении из держателя - повторяющиеся сильные конвульсии, заканчивающиеся смертью.

Серия В.

Целью этих экспериментов было определение минимальной смертельной дозы; кроликам этой серии вводили от 0,2 до 0,15 грамма кофеина на килограмм.

Кролик 69. Белая самка. Вес 1714 грамм.

20 января: 10.15 утра, 6 куб. см 2% водного раствора кофеина, введено в брюшную полость. Никаких симптомов, под наблюдением в течение 45 минут, кролик испражнялся довольно обильно; кал был мягким; 11 часов утра, 6 куб. см 2% водного раствора кофеина, введенного в брюшную полость, никаких симптомов, под наблюдением в течение 40 минут; 11.40, 6 куб. см 2% кофеина, введенного в брюшную полость; 11.45, кролик беспокойный, рефлексы повышены.

Кролик 70. Серо-белая самка. Вес 1487 грамм.

20 января: 1.30 пополудни, в брюшную полость введено 15 мл 2%-ного водного раствора кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 2.20 пополудни симптомов нет.

30 января: Около 2 часов дня умер кролик.

1 февраля: *Вскрытие*: цирроз печени; энтерит тонкого кишечника; желудок и почки в норме.

Кролик 93. Мальтийский, самец. Вес 1197 грамм.

2 марта: в 11.30 утра в брюшную полость было введено 12 куб. см 2-процентного кофеина (200 мг на килограмм); в 11.35 утра при освобождении от держателя возник столбняк, позже приступы повторились, клонические судороги с тонической ригидностью задних конечностей во время приступов, а также в промежутках между приступами, передние конечности были расслаблены в промежутках между приступами, наблюдались опистотониз шейного отдела, но кифоз поясничного отдела, не было ни слюноотделения, ни расширения зрачков. ; 2 часа дня, кролик умер.

Кролик 92. Желтая самка. Вес 1388 грамм.

25 февраля, 4.15 пополудни, в брюшную полость введено 14 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм); 4.20 пополудни, беспокойство и повышенные рефлексы, кролика обнаружили растянувшимся в клетке, но он снова поднялся на ноги; 4.45, общий тремор при прикосновении.

26 февраля, 9 утра, кролик найден мертвым. *Вскрытие*: Кровоизлияние в мышцы живота в месте инъекции; кровоизлияние также в стенки желудка напротив аналогичного места в брюшной стенке.

Кролик 309. Бельгийский заяц, самка. Вес 1500 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

2 марта: 2.05 пополудни, в брюшную полость введен 2-процентный раствор кофеина (0,2 грамма на килограмм); 2.25 пополудни найден мертвым, мочи в мочевом пузыре не обнаружено.

Кролик 307. Бельгийский заяц, самка. Вес 1320 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

2 марта: 12 часов дня, моча, полученная из мочевого пузыря, прозрачного янтарного цвета, без альбумина, без уменьшения; 12.06, в брюшную полость введено 10 куб. см 2-процентного кофеина (0,151 грамма на килограмм); 1.30, кролик положен на пол, бегают, но передние и задние конечности вскоре вытянуты, в тонизирующем состоянии; 2.25, рефлексы усилены, паралич конечностей, одышка; 4.50, собрано около 100 куб. см мочи, альбумина нет, уменьшение количества раствора Фелинга умеренное.

3 марта: 9.30 утра, задние конечности вытянуты и ригидны, передние конечности парализованы, дыхание менее частое и глубокое, чем обычно. Кролик умер в 11.50 утра; моча, собранная с 4.50 предыдущего дня, показала очень сильное снижение концентрации раствора Фелинга. *Вскрытие:* Животное в хорошем состоянии; в левой подмышечной области наблюдалось кровоизлияние в подкожную и мышечную ткань этой области. В вентральной части толстой кишки, соприкасающейся с вентральной брюшной стенкой, обнаружен геморрагический участок длиной около полудюйма, который может образоваться в результате прокола или ушиба толстой кишки через брюшную стенку. Небольшая часть тонкой кишки, прилегающая к толстой кишке, была поражена аналогичным образом. Все внутренние органы, по-видимому, были в норме.

Кролик 308. Бельгийский заяц, самка. Вес 1350 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

2 марта: 11.45 утра, моча получена из мочевого пузыря, белка нет, уменьшения нет; 11.50 утра, в брюшную полость введено 10 куб. см 2% кофеина (0,15 грамма на килограмм); 1.30 ночи, не очень активен, в остальном никаких патологических симптомов; 3.30 вечера, кролик выглядел подавленным, очень мало пытался передвигаться, большую часть времени оставался в одном положении, когда его положили на пол; 4.30 вечера, собрано 180 куб. см мочи, белка нет, количество раствора Фелинга уменьшилось. умеренный.

3 марта: 9.30 утра, кролик выглядит нормально, может ходить, но легко утомляется, когда его заставляют ходить или кладут на бок, с последующим параличом передних конечностей, задние конечности, по-видимому, в норме, около 90 куб. см мочи, собранной в полдень, не содержали белка, что не повлияло на действие раствора Фелинга.

4 марта: 11 утра, лежит на боку в клетке, передние конечности безвольные, задние вытянуты и неподвижны, находится в предсмертном состоянии.

5 марта, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие:* печень переполнена; селезенка перегружена, но не увеличена; почки, небольшое скопление в корковом веществе; желудок наполнен, слизистая оболочка утолщена и легко отделяется; петехиальные кровоизлияния на серозной оболочке толстой кишки.

Серия С.

Эксперименты этой серии были проведены для определения минимальной токсичной дозы.

Кролик 295. Бельгийский заяц, самка. Вес 1205 грамм. Диетический, морковный.

1 марта: 10.40 утра, в брюшную полость введено 6 куб. см 2-процентного кофеина (0,1 грамма на килограмм); перед введением кофеина получено около 2 куб. см мочи; в 2 часа дня собрано 100 куб. см мочи, кровянистого вида, присутствует умеренное количество белка, уменьшения нет; в 3 часа 40 минут, симптомов нет.

4 марта, 2 часа дня, кролик выглядит хорошо.

Кролик 293. Бельгийский заяц, самка. Вес 1605 грамм. Диетический, морковный.

1 марта: Моча из мочевого пузыря прозрачная, щелочная; в 11.55 утра в брюшную полость введено 8 куб. см 2-процентного кофеина (0,1 грамма на килограмм); в 3 часа дня собрано 90 куб. см мочи нормального цвета, без белка, без уменьшения; в 3 часа 40 минут, симптомов нет.

4 марта: 1.15 вечера, кролик выглядит нормально.

Кролик 292. Бельгийский заяц, самец. Вес 1595 грамм. Диетический, морковный.

1 марта: 10.10 утра, в брюшную полость введено 8 куб. см 2-процентного раствора кофеина (0,1 грамма на килограмм); 10.40 утра, кролик помочился, рефлексы усилены, но других симптомов нет; 10.50 утра, мочи из мочевого пузыря не получено; 2 часа дня, собрано 105 куб. см прозрачной бледной мочи; белка нет, уменьшения нет; 3.40 часа дня, симптомов нет.

4 марта: 2 часа дня, кролик выглядит хорошо, моча собрана, сахара нет.

Кролик 298. Бельгийский заяц, самка. Вес 1205 грамм. Диетический, морковный.

1 марта: 4.06 вечера, в брюшную полость введено 7,5 куб. см 2-процентного раствора кофеина (0,125 грамма на килограмм), моча получена из мочевого пузыря сразу после инъекции, белка нет, сокращения нет; в 5.30 вечера рефлексы усилились, кролик смог бегать, но вскоре его парализовало; в 5.40 вечера кролик снова может бегать.

3 марта: 10 утра, передние конечности парализованы, может пользоваться задними конечностями.

4 марта, 1 час дня, кролик выглядит нормально.

Кролик 223. Бельгийский заяц, самец. Вес 1165 грамм. Диетический, морковный.

1 марта: 3.50, моча, полученная из мочевого пузыря, прозрачная, янтарного цвета, без белка и сахара; 3.52, в брюшную полость введено 7,5 куб. см 2% кофеина (125 мг на килограмм); 5.40, кролик почти не пытается бежать, когда его кладут на пол, отмечена слабость конечностей.

4 марта: 1.15 пополудни, кролик в норме.

Серия D.

Целью экспериментов этой серии было изучение влияния возраста на устойчивость к кофеину. Поэтому в следующих экспериментах использовались подростки кролики.

Кролик 310. Бельгийский заяц, самка. Вес 880 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

2 марта: 3.25 пополудни, в брюшную полость введено 9 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм).

3 марта: 9.30 утра, симптомов нет, кролик выглядит нормально.

4 марта: 11 утра, задние конечности отведены, ходил, когда его положили на пол, не пытался изменить позу, когда положили на бок, оставался некоторое время в этом положении.

5 марта, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие*: В печени обнаружены участки дегенерации; в почках гиперемия и петехиальные кровоизлияния в коре головного мозга; в тонком и толстом кишечнике отмечено воспаление; мочевого пузырь вздут.

Кролик 75. Серо-белый, самка. Вес 842 грамма.

25 января: в 3 часа дня в брюшную полость введено 8,5 куб. см 2%-ного раствора кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 3 часа 15 минут ослаблены передние конечности и повышены рефлексy.

27 января: Кролик парализован, но способен переворачиваться, если его положить на спину.

Кролик 74. Серо-белый, самка. Вес 692 грамма.

25 января: в 3 часа дня в брюшную полость введено 7 куб. см 2%-ного раствора кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 3 часа 15 минут рефлексy усилены, передние конечности парализованы.

27 января: Кролик выздоровел и может ходить по комнате.

Кролик 312, мальтийский, самка. Вес 740 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

3 марта: 11.47 утра, моча получена из мочевого пузыря, внешний вид нормальный, белка нет, раствор Фелинга не уменьшен; 11.50 утра, в брюшную полость введено 7,5 куб. см 2% кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 2.30 передние конечности парализованы, задние окоченели и вытянуты; в 5 часов вечера (около) кролик умер.

Кролик 311. Бельгийский заяц, самка. Вес 650 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

3 марта: 11.26 утра, моча, взятая из мочевого пузыря, имеет нормальный вид, содержание белка значительное, снижение концентрации раствора Фелинга отсутствует; 11.27 утра, 6 куб. см 2%-ного раствора кофеина (0,2 грамма на килограмм) введено в брюшную полость; 2.30 часа дня, состояние кролика казалось нормальным, никаких симптомов не развилось; собранная моча содержала большое количество сахара, снижение было очень сильным, но белка обнаружено не было.

4 марта: 11 утра, состояние хорошее, передвигается, когда кладут на пол; походка нормальная.

Кролик 78. Желто-белый. Вес 659 грамм.

26 января: 1.30 пополудни, в брюшную полость введено 8,5 куб. см 2% кофеина (250 мг на килограмм), остаток дня под наблюдением, симптомов нет.

27 января: 4 часа дня, симптомов не появилось.

Кролик 317. Бельгийский заяц, самка. Вес 635 грамм. Диетическая овсянка.

15 марта: 10.35 утра, в брюшную полость введено 8 куб. см 2-процентного кофеина (0,252 грамма на килограмм); в 12 часов дня отмечено отведение задних лап, после небольшой нагрузки не мог ходить, кролик умер между 12.30 и 12.50 вечера. *Вскрытие.* Правое легкое поражено печенью и имеет спайки с реберной и средостенной плеврой; печень усеяна кокцидиозными узелками; селезенка перегружена; желудок наполнен, слизистая оболочка в норме; кишечник инъецирован; геморрагия толстой кишки на серозной оболочке в вентральной области, вблизи места инъекции; почки в норме.

Кролик 323. Белый, самка. Вес 820 грамм. Диетическая овсянка.

15 марта: 10.45 утра, в брюшную полость введено 10 куб. см 2-процентного кофеина (250 мг на килограмм); в 12 часов дня рефлексы усилены, задние лапы отведены, но ходить может, симптомы незначительные; в 1.40 ночи тремор, слабость и отведение головы и ног гораздо более выражены, чем в 12 часов дня.

16 марта: Состояние хорошее.

17 марта: Состояние хорошее, восстановление, по-видимому, завершено.

Поскольку эксперименты серии А, которые были задуманы как предварительные тесты, показали, что 0,3 грамма кофеина на килограмм при введении в брюшную полость быстро всасывается и приводит к летальному исходу, в последующих испытаниях с препаратом использовались гораздо меньшие дозы. Это показано в серии В, которую можно разделить на две группы. Группа I, состоящая из кроликов 69, 70, 92, 93 и 309, которые получали 0,2 грамма кофеина на килограмм, и группа II, № № 307 и 308, которым вводили 0,15 грамма кофеина на килограмм. Три кролика из группы I (№ 92, 93, 309) умерли от воздействия кофеина; кролик № 309 умер через двадцать минут после инъекции, а кролики № 92 и 93 - через двадцать часов и два с половиной часа, соответственно, после введения кофеина. У обоих этих кроликов симптомы появились в течение пяти минут после того, как были сделаны инъекции. Следует отметить, что кролики 69 и 70 лет пережили такое же количество кофеина в соотношении к массе тела, какое получали другие члены этой группы. Усиленная перистальтика кишечника и распределение дозы могут быть причиной большей резистентности кролика № 69. Случай с кроликом № 70, очевидно, отличается исключительной устойчивостью к кофеину, поскольку оба кролика из группы II умерли от воздействия гораздо меньшей дозы, а именно 0,15 грамма кофеина на килограмм. Более того, макроскопическое исследование при вскрытии трупов № № 307 и 308 не выявило каких-либо повреждений, которые могли бы способствовать снижению резистентности организма к кофеину.

Таким образом, доза 0,15 грамма на килограмм, по всей вероятности, является минимальной смертельной дозой для кролика при введении в брюшную полость, что следует из результатов экспериментов серии С, в которых меньшие дозы, 0,125 грамма кофеина на килограмм, вызывали только легкие симптомы, в то время как 0,1 грамма на килограмм редко вызывали какие-либо симптомы. Можно отметить, что кроликов серии С кормили морковью, в то время как кролики № № 307 и 308 получали овес. Их устойчивость к кофеину может быть разной, но, как указывалось в предыдущей части этого исследования, диета, по-видимому, не влияет на

токсичность разовой дозы кофеина. Дозы 150 и от 100 до 125 мг на килограмм веса при введении в брюшную полость могут рассматриваться, соответственно, как минимальные смертельные и минимальные токсические дозы для серого кролика. Анализ экспериментов серии D показывает гораздо большую устойчивость к кофеину, чем у других кроликов, получавших его внутривенно. Таким образом, после введения 0,2 грамма на килограмм каждому из пяти кроликов никакого эффекта не наблюдалось в двух случаях (№ 310, 311), в то время как у двух других (№ 74, 75) развились симптомы, но они выжили. Только один кролик, № 312, умер от воздействия этой дозы; вскрытие показало наличие дегенерации печени и петехиальных кровоизлияний в корковом веществе почек в случае № 310, что, вероятно, было причиной смерти, а не кофеин.

Следовательно, две дециграммы кофеина нельзя считать смертельной дозой для кроликов. Это дополнительно подтверждается результатами, полученными в экспериментах с большими дозами. У кролика 78, который получал 257 мг на килограмм, не было никаких симптомов. Такое же количество по отношению к массе тела у кролика № 323 вызывало только легкие симптомы, в то время как быстрая смерть кролика № 317 после такой же дозы кофеина может быть объяснена поражением, обнаруженным при вскрытии, что дает дополнительные доказательства того, что заболевание может снижать устойчивость к кофеину. Следует отметить, что все представители этой серии были молодыми кроликами, и, как будет показано позже, молодые животные других видов также более устойчивы к кофеину, чем взрослые животные. Аналогичные результаты были получены фон Анрепом, который заметил, что атропин менее токсичен для молодняка, чем для взрослых животных.

Также были сделаны наблюдения за мочегонным действием кофеина при введении в брюшную полость. Результаты, приведенные в следующей таблице, указывают на стимулирующий эффект на почечную секрецию независимо от того, состояла ли диета из овса или моркови. Моча некоторых кроликов содержала умеренное количество сахара после введения от 0,2 до 0,15 грамма кофеина на килограмм; белок наблюдался в одном случае, но ни в одном из других. У кролика № 311 альбумин был обнаружен до инъекции кофеина, но его не было в моче, которую собрали через три часа после инъекции кофеина.

Влияние кофеина на почечную секрецию.

Нет.	Вес. Грамм.	Кофеин на килограмм. Грамм.	Моча. куб.см.	Время.	Диета.
307	1,320	0,150	100	овсяных хлопьев.	308
1,305	.150	180	делай.	Делай.	295
1,205	.100	100	2 часа 20 минут	Моркови.	293
1,605	.100	90	3 часа	Делай.	292
1,595	.100	105	105	4 часа	занимаюсь.

Примечание.—Количество мочи, выделяемой за три часа контрольными кроликами, получавшими морковную диету, варьировалось от 35 до 50 куб. см, средний вес животных был

немногим выше 1600 граммов. Выделение мочи при овсяной диете было значительно меньшим в течение такого же периода времени.

Таблица 3.—*Внутрибрюшинные инъекции.*

СЕРИЯ А.					
Номер	Вес.	Количество кофеина на килограмм	Время появления симптомов в	продолжительности жизни.	Примечания.
	Грамм.	Грамм.			
71	1,659	0,3	85 минут	24 часа	Серого.
61	2,143	.3		В конце инъекции	черного.
72	1,402	.3	8 минут	1,25 часа	Серого и белого.
СЕРИЯ В, ГРУППА I.					
70	1,487	0,2		10 дней	Серого и белого.
93	1,492	.2	5 минут	2,5 часа	Мальтийцы; получив вторую дозу через 3 дня, умерли 2,5 часа спустя.
69	1,492	.2	Около 5 минут	выживали	Белые.
92	1,388	.2	5 минут	24 часа	Желтые.
309	1500	.2		20 минут	Бельгийский; овсяные хлопья.
СЕРИЯ В, ГРУППА II.					
308	1350	0,15	3 часа 40 минут	Около 2,5 дней	бельгийский; овес.
307	1320	.15	1 час 24 минуты	24 часа	делать.
СЕРИЯ С.					
223	1,165	0,125	2 часа	выдержанного	бельгийского; морковь.
293	1,605	.1		делать.	Делать.
295	1,205	.1		делать.	Делать.
292	1,595	.1		делать.	Делать.
298	1,205	.125	1,5 часа	делать.	Делать.
310					
880	0,2	2 дня	1 Около 2,5 дней	1 бельгийская овсянка.	311
650	.2	Выдержал		До.	312

740	.2	40 минут.		4,5 часа	мальтийской; овсянка.
78	659	.257	На 15 минут	Выжила	желтая и белая; овсянка.
75	842	.2	делать.	делать.	Серая и белая.
74	692	.2	делать.	317	
635	.252	1 час 25 минут	Около 2 часов	бельгийская; овсянка.	323
820	.	.25	1 час 15 минут	Пережаренного	Белого; овсяные хлопья.

¹ Не из-за кофеина.

ВНУТРИМЫШЕЧНАЯ ИНЪЕКЦИЯ.

Для этих экспериментов использовались хорошо откормленные кролики, которые получали рацион исключительно из овса. Инъекции были сделаны в поясничный отдел или в ягодичные мышцы.

Серия А.

В этой серии кофеин вводили в ягодичные мышцы.

Кролик 284. Коричнево-белый, самка. Вес 1100 грамм.

14 декабря: в 2 часа ночи, в ягодичные мышцы введено 11 куб. см 2% кофеина (0,2 грамма на килограмм), находился под наблюдением до 5 часов вечера, у него были частые судороги; в 5 часов вечера в коматозном состоянии. Кролика нашли мертвым на следующее утро.

Кролик 286, белый с черным, самка. Вес 1315 грамм.

15 декабря: 2.30 пополудни, в ягодичные мышцы введено 13 куб. см 2% кофеина (0,1977 грамма на килограмм), в течение следующих двух часов наблюдались дрожь и усиление рефлексов, но никаких других симптомов.

17 декабря: Кролик жив.

Кролик 285, желто-белый, самка. Вес 1385 грамм.

14 декабря: 10.15 утра, в ягодичные мышцы введено 14 куб. см 2% кофеина (0,2 грамма на килограмм), общая дрожь, но судорог не наблюдается. Кролик выжил.

17 декабря: Кролик все еще жив.

Кролик 287. Бельгийский заяц, самка. Вес 1140 грамм.

15 декабря: 2.15 пополудни, в ягодичные мышцы введено 11 мл 2% кофеина; 2.30 пополудни - тонические сокращения задних конечностей. Паралич и смерть в 2.40 пополудни

Серия В.

В серии В кофеин вводили в поясничные мышцы.

Кролик 307. Бельгийский заяц, самка. Вес 1175 грамм.

16 февраля: 11.05 утра, введено 8 куб. см 2-процентного кофеина (0,136 грамма на килограмм) в поясничные мышцы; под наблюдением до 4 часов утра, симптомов нет; в 4 часа дня разрешено ходить по полу; после ходьбы на небольшое расстояние потеря координации и паралич задних конечностей; в 5.20 найден мертвым.

Кролик 306. Бельгийский заяц, самка. Вес 1860 грамм.

16 февраля: 11 утра, 12,5 куб. см 2% кофеина введено в поясничные мышцы; 12 часов дня, симптомов нет; 2 часа ночи, прошел около 10 футов, истощение и паралич; в 3 часа ночи найден мертвым.

Кролик 181. Бельгийский заяц. Вес 1230 грамм. (Экспериментировался некоторое время назад.)

16 февраля: 10.55 утра, в поясничные мышцы введено 8 куб. см 2-процентного кофеина; (0,130 грамма на килограмм); 12 часов дня, симптомов нет; 2 часа дня, симптомов нет; в 3 часа дня положен на пол, прошел около 10 футов и был истощен, задние конечности парализованы; в 4 часа дня найден мертвым.

Серия С.

Осенью того же года были проведены дополнительные эксперименты с дозами от 100 до 200 миллиграммов кофеина на килограмм, которые вводились в поясничные мышцы. Результаты приведены в следующих сокращенных протоколах:

Кролик 425. Бельгийский заяц. Вес 1520 грамм.

27 сентября: 10.30 утра, в поясничные мышцы введено 7,5 куб. см 2% кофеина; в 2 часа дня рефлексы усилены.

28 сентября: Кролик в норме.

5 октября: Вес - 1620 грамм; 2,50 ч. л., 10 куб. см 2% кофеина, введенного в поясничные мышцы; 3,05 ч. л., рефлексы усилены.

13 октября: Вес 1520 граммов; в 10.30 утра введено 10 куб. см 2% кофеина (131 мг на килограмм); в 11 утра симптомов нет; в 11.30 утра рефлексы значительно усилены.

14 октября: Жив, симптомов нет.

Кролик 426. Бельгийский заяц, самка. Вес 1425 грамм.

27 сентября: в 10.30 утра в поясничные мышцы было введено 7 куб. см 2% кофеина; в 2 часа дня рефлексы усилились.

28 сентября: Кролик в норме.

5 октября: Вес - 1425 грамм; 2,55 ч. л., 9 куб. см 2% кофеина введено в поясничные мышцы; 3,05 ч. л., рефлексы усилены.

13 октября: Вес 1405 граммов; в 10.30 утра введено 10 куб. см 2% кофеина (142 мг на килограмм); в 11 утра симптомов нет; в 11.30 утра рефлексы усилены.

14 октября: Кролик жив, симптомов нет.

Кролик 427. Бельгийский заяц, самка. Вес 1780 грамм.

27 сентября: 9 куб. см 2% кофеина введено в поясничные мышцы; в 2 часа дня рефлексы усилены.

28 сентября: Кролик в норме.

5 октября: Вес 1850 граммов; 3 часа дня, 11,5 куб. см 2-процентного кофеина, введенного в поясничные мышцы; 3,10 часа дня, рефлексы усилены.

13 октября: Вес 1830 граммов; в 10.40 утра в мышцы поясницы введено 14 куб. см 2% кофеина (153 мг на килограмм); в 11 утра симптомов нет; в 11.30 утра рефлексы усилены.

14 октября: Кролик жив, симптомов нет.

Кролик 453. Бельгийский заяц, самец. Вес 1160 грамм.

12 октября: 3.45 пополудни, в поясничные мышцы введено 11,5 куб. см 2% водного раствора кофеина; в 4.15 рефлексы усилены; в 4.30 пополудни парализован.

13 октября, 9 утра, найден мертвым. *Вскрытие:* Слизистая оболочка желудка геморрагическая; печень потемнела; другие органы в норме.

Кролик 455. Бельгийский заяц, серый, самка. Вес 1185 грамм.

12 октября: 3.30 пополудни, в поясничные мышцы введено 11,5 куб. см 2% кофеина; в 4 часа пополудни рефлексы усилены.

13 октября: Кролик весил 1070 граммов, симптомов отравления кофеином нет, рефлексы в норме; в 10.30 утра в поясничные мышцы ввели 10 куб. см 2% кофеина; в 11.30 утра спрыгнул со стола, у него случился приступ конвульсий, и он умер. *Вскрытие:* результаты те же, что и в № 453.

Кролик 428. Бельгийский заяц, серый, самец. Вес 1650 грамм.

5 октября: 4 часа дня, 14,8 куб. см 2-процентного кофеина (0,18 грамма на килограмм) введено в поясничные мышцы.

6 октября: Найден мертвым.

Кролик 429. Бельгийский заяц, самец. Вес 1340 грамм.

5 октября: 4 часа дня, 13,5 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм) введено в поясничные мышцы.

8 октября: Кролик найден мертвым.

Серия D.

В этой серии были проведены дальнейшие эксперименты с инъекциями как в поясничную, так и в ягодичную мышцы.

Кролик 577. Серый самец. Вес 1380 грамм.

14 февраля: в 3 часа ночи 14 куб. см 2-процентного кофеина введено в ягодичные мышцы правой стороны; в 3: 10 утра, беспокоен, вскочил со стола и прошелся, рефлексы усилились; в 3: 45 пополудни выделил 30 куб. см прозрачной мочи соломенного цвета; в 4: 45 пополудни, разрешен ходить, пробежал по комнате около 20 футов, выглядел усталым, растянулся на полу, затем поднялся и прошелся, не проявляя нарушений походки.

15 февраля, 9 утра, найден мертвым.

Кролик 578. Серый, самка. Вес 1670 грамм.

14 февраля: 3.05 пополудни, 18 куб. см 2% раствора кофеина введено в ягодичные мышцы правой стороны; 3.15 рефлексы усилены, но не беспокоят; 5 часов пополудни, разрешено ходить, симптомов не наблюдается.

15 февраля: Найден мертвым.

Кролик 579. Бело-серый, самец. Вес 1490 грамм.

14 февраля: 3.15, 15 куб. см 2% раствора кофеина введено в ягодичные мышцы правой стороны; помещен в клетку; 3.30, рефлексы повышены; 5 часов вечера, выведен из клетки и допущен к прогулке по комнате, особых симптомов не замечено.

23 февраля: Все еще жив.

Кролик 580. Серый самец. Вес 1510 грамм.

14 февраля: 3.35 пополудни, 15 мл 2%-ного раствора кофеина введено в поясничные мышцы.

23 февраля: Все еще жив, в хорошем состоянии.

Кролик 581. Серая самка. Вес 1680 грамм.

14 февраля: 3.45, 17 куб. см 2%-ного раствора кофеина введено в поясничные мышцы с правой стороны; в 4 часа дня рефлексы усилились; в 4.15 вскочил со стола, у него начались дикие конвульсии, он стал очень беспокойным, ходил по лаборатории; в 4.25 у него иногда были конвульсии; в 4.30 у него вытянуты конечности и онемение; в 4.35 у него судороги и смерть.

Кролик 582. Серый самец. Вес 1870 грамм.

14 февраля: 4.15, 18 куб. см 2% раствора кофеина введено в поясничные мышцы с правой стороны; в 5 часов утра рефлексы усилились; походил по комнате, затем отдохнул; в 5.15 у него случился короткий спазм при прикосновении.

23 февраля: Жив; в хорошем состоянии.

Данные, представленные в этих экспериментах, показывают, что токсичность кофеина при введении в мышцы поясничной области такая же, как и при введении в ягодичные мышцы. Кролики серии А получали примерно 0,2 грамма кофеина на килограмм, и двое умерли в результате этого лечения. Двое других выжили, но наблюдались симптомы кофеиновой интоксикации.

В серии В меньшие дозы оказались смертельными, из чего следует, что кофеин более токсичен при введении в поясничные мышцы. Дальнейшие наблюдения, однако, не смогли подтвердить результаты, полученные в этой серии. Так, в серии С введение от 130 до 150 мг кофеина на килограмм веса в поясничные мышцы вызывало лишь легкие симптомы. Эксперименты с большими дозами показали, что 0,180 грамма кофеина на килограмм может вызвать смерть. С другой стороны, следует отметить, что кролик № 455 пережил дозу в 0,2 грамма на килограмм. Поэтому были проведены новые эксперименты, в ходе которых животным вводили такое же количество кофеина пропорционально весу животных в поясничные мышцы, как и в ягодичные. Как было показано в экспериментах серии D, один кролик (№ 581) умер вскоре после введения кофеина в поясничные мышцы; двое выздоровели. Двое из трех, которым были сделаны инъекции в ягодичные мышцы, были найдены мертвыми на следующий день; один выздоровел. Вскрытие не выявило наличия каких-либо отклонений. Таким образом, скорость всасывания кофеина из ягодичных и поясничных мышц, по-видимому, одинакова или не очень сильно отличается. В этой связи интересны наблюдения Ауэра и Мельцера⁷. Согласно их исследованиям, адреналин быстрее всасывается из поясничных мышц, чем из ягодичных. Это, по всей вероятности, связано с большей деликатностью теста, который они использовали (поскольку они оценивали скорость всасывания по влиянию адреналина на кровяное давление), а также с гораздо большей активностью вещества.

Таблица 4.—Внутримышечные инъекции.

СЕРИЯ А.						
Номер	Вес.	Количество кофеина на килограмм	Симптомы после—	Продолжительность жизни.	Место инъекции.	Примечания.
	Грамм	Грамм.				
284	1100	0,200	3 часа	Менее 20 часов	Ягодичные	самки белого и коричневого цвета.
286	1315	.	2 часа	Выжил	делают.	.Белая и черная самка.
285	1,385	.200	Присутствующие	делают.	делают.	Желто-белая самка.
287	1,140	.210	15 минут	25 минут	делают.	Серая

						самка.
				СЕРИЯ В.		
307	1,175	0,136	5 часов	6 часов 20 минут	Поясничная	серая самка.
306	1,860	.134	3 часа	4 часа	делать.	Делать.
181	1,230	.130	4 часа	5 часов	делать.	Серый.
				СЕРИЯ С.		
425	1,520	0,131	На 1 час	Выжил	Поясничные	серый.
426	1,405	.142	30 минут	делать.	делать.	Серая самка.
427	1,830	.153	50 минут	делать.	Делать.	453
1,160	.200	30 минут	Меньше, чем 20 часов	делать.	.	Серый самец.
455	1185	.200	до.	Выжил	до.	Серая самка.
428	1,650	.180		Меньше, чем за 20 часов	сделать.	Серый самец.
429	1,340	.200		ду.	ду.	ду.
				СЕРИЯ D.		
577	1,380	0,200	10 минут	Менее 18 часов	Ягодичный	серый самец.
578	1,670	.210	ду.	ду.	Ду.	579
1490	.200	15 минут	Выжил	до.	.	Бело-серый самец.
580	1,510	.200		до.	Поясничные	серый самец.
581	1,680	.200	15 минут	50 минут	до.	До.
582	1,870	.192	45 минут	Выживал	до.	До.

Анализ таблицы 4 показывает, что 14 кроликов получали от 180 до 210 мг кофеина на килограмм. Появление симптомов у этих кроликов значительно различалось. У некоторых повышенные рефлексы можно было заметить через 10-15 минут после инъекции кофеина; у других это происходило с задержкой в 2-3 часа. Можно было бы добавить, что появление симптомов во многих случаях происходило очень скоро после введения препарата — в среднем примерно через 10-30 минут после введения препарата. После введения меньших доз путем инъекции в поясничные мышцы появление симптомов в некоторых случаях задерживалось на несколько часов. Продолжительность жизни этих 14 кроликов значительно различалась. Восемь из них умерли в течение 1-20 часов; шестеро выжили. Около 0,2 грамма кофеина на килограмм можно рассматривать как минимальную смертельную дозу, в то время как минимальная токсическая доза составляет где-то между 130 и 150 мг на килограмм.

ВНУТРИВЕННАЯ ИНЪЕКЦИЯ.

Эти эксперименты проводились на хорошо откормленных взрослых серых кроликах. Рацион в течение нескольких дней, предшествовавших экспериментам, состоял из овса или моркови, которые давались неограниченно. Инъекции производились в ушные вены с помощью бюретки или с помощью шприца, температура раствора кофеина составляла около 40°C. Внимание также было обращено на влияние скорости введения и концентрации на токсичность. Минимальные токсичные, а также смертельные дозы были определены, как показано в следующих экспериментах.

Серия А.

В этих экспериментах скорость инъекции составляла около 1 куб. см 2-процентного раствора кофеина в минуту.

Кролик 194. Белый, самка. Вес 1310 грамм.

19 октября: В ушную вену ввели 7,5 куб. см 2-процентного раствора кофеина (115 мг на килограмм). У кролика наблюдалась скованность движений; вскоре после этого появился паралич конечностей.[\[C\]](#) Кролик выжил.

Кролик 556. Серый, самка. Вес 1635 грамм.

31 января: в 2 часа ночи, примерно через 11 минут в ушную вену было введено 11 куб. см 2-процентного кофеина (134 мг на килограмм); в 2.10 - судороги, кролик оставался лежать на боку; в течение оставшегося часа у него периодически возникали судороги; в 3.20 - судороги и смерть. Кролик не мочился после инъекции кофеина.

Кролик 557. Серый, самка. Вес 1580 грамм.

31 января: с 2.30 до 2.37 часов, из бюретки вводили 7 куб. см 2% кофеина со скоростью 1 куб. см в минуту; в 2.37 часов поток жидкости прекратился, вены набухли и обильно кровоточили, инъекции продолжали с помощью шприца; через две минуты вводили 2 куб. см 2% кофеина; инъекции прекратили при появлении судорог; в 2.50 часов кролик приподнялся, но упал; в 3.10 часов кролик принял нормальную позу, ходил по полу без каких-либо признаков воздействия препарата. кофеин; 4.30 вечера, ходил, походка нормальная, состояние казалось хорошим.

1 февраля: 2 часа дня, состояние хорошее, аппетит хороший, введено общее количество кофеина, 9 куб. см 2% раствора, или 114 мг на килограмм.

Кролик 558. Серый, самка. Вес 1590 грамм.

31 января: в 3 часа дня, за восемь минут получил 8 куб. см 2% кофеина; в 3.10 - сильные судороги; в 3.20 - кролик растянулся на животе, вытянул конечности, помочился; в 4.30 выглядел нормально; мог передвигаться.

1 февраля: 2 часа дня, состояние хорошее, аппетит хороший.

Кролик 292. Бельгийский заяц, самец. Вес 1770 грамм.

18 февраля: с 4.26 до 4.39 вечера, в ушную вену введено 12,5 куб. см теплого раствора кофеина (0,141 грамма на килограмм), при введении этого количества последовали судороги, вскоре

последовала тоническая ригидность конечностей; в 4.52 вечера, состояние без изменений, кролик на полу, конечности вытянуты и лежат на животе.

Кролик 294. Бельгийский заяц, самка. Вес 1350 грамм. Морковная диета примерно за 10 дней до эксперимента.

19 февраля: 12.20, 5 куб. см 2-процентного кофеина (74 мг на килограмм) введено в ушную вену через пять минут, отек уха, используется другое ухо, введено 3,5 куб. см через 10 минут, повторные судороги; 1.25, кролик еще жив, частые приступы судорог; 2.30, найден мертвым. Общее количество, введенное за 15 минут, составляет 8,5 куб. см, или 0,126 грамма на килограмм.

В предыдущих экспериментах было замечено, что симптомы тяжелой интоксикации присутствовали у всех шести кроликов, но только двое из них (№ № 294 и 556) умерли от воздействия кофеина. Из тех, кто выжил, трое получили дозы от 100 до 114 мг кофеина на килограмм, а другой (№ 292) получил 141 мг кофеина на килограмм. Таким образом, гибель кроликов № 294 и 556 можно рассматривать как случай исключительно низкой устойчивости к кофеину.

Серия В.

В этих экспериментах использовались дозы от 160 до 200 мг кофеина на килограмм. Скорость инъекции составляла 1 куб. см в минуту, за исключением эксперимента 254, в котором 10,8 куб. см 2% кофеина вводили за 17 минут 25 секунд.

Кролик 562. Серая самка. Вес 1650 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

1 февраля: Инъекцию начали в 3 часа дня, ввели 10 куб. см за 12 минут; с 3.01 по 3.09, ввели 3 куб. см, судороги; с 3.09 по 3.14, ввели 3 куб. см, за которыми последовали сильные судороги, выраженный опистотоз; в 4.30 кролик умер; общее количество введенного препарата составило 16 куб. см

Кролик 561. Серая самка. Вес 1450 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

1 февраля: Инъекции начались в 11.40 утра; 11.48, кролик боролся, введено 7 куб. см 2% кофеина; 11.50, судороги, введено 10 куб. см 2% кофеина; 11.55, инъекции прекращены; инъекции возобновлены; 11.58, сильные судороги, инъекции прекращены, получено 14,5 куб. см 2% раствора кофеина; 1.30, найден мертвым, не мочился, в мочевом пузыре обнаружено 25 куб. см мочи.

Кролик 560. Серый самец. Вес 1620 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

1 февраля: Инъекция началась в 11 утра; 11.10 утра, было введено 7 куб. см 2% кофеина, кролик сопротивлялся; в течение следующих трех минут вводили 1 куб. см 2% кофеина, но конвульсий не было, инъекция прекратилась; возобновили в 11.15 утра и продолжали 10 минут, за это время ввели 8 куб. см 2% кофеина; общее количество введенного кофеина составило 16 куб. см; рефлекс заметно усилились; в 12 часов дня тетанические судороги прекратились до 2 часов ночи, затем он остался лежать на животе, вытянув конечности.

2 февраля, 9 утра, найден мертвым.

Кролик 559. Серая самка. Вес 1875 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

31 января: 4 часа дня, судороги после инъекции 9 куб. см 2% кофеина через 14 минут; 4.08, судороги после инъекции 7 куб. см кофеина через 8 минут; с 4.10 по 4.12, вводят еще 2 куб. см, кролик лежит, вытянувшись на животе, конечности вытянуты; общее количество введенного кофеина составляет 18 куб. см (190 мг на килограмм).

1 февраля: 2 часа ночи, состояние хорошее, ходил, аппетит хороший, выделил 155 куб. см темной, красновато-коричневой мочи с 5.30 вечера предыдущего дня.

Кролик 279. Серо-белая самка. Вес 1320 грамм.

24 февраля: 10.09 утра, 6 куб. см 2% кофеина быстро поступили в яремную вену; 10.15 утра, непроизвольное подергивание мышц ног, но других симптомов нет; 10.23 - 10.26, введено 3 куб. см 2% кофеина; 10.27 - 10.28, введено 2 куб. см 2% кофеина, судороги; 10.29, судороги прекратились; 10.32, судороги; 11 утра, кролик лежит на боку, передние конечности парализованы, задняя конечности сокращены, клонических судорог нет, дыхание более глубокое и медленное, чем обычно; в 11.10 утра кролик умер, судорог непосредственно перед смертью не было; количество введенного кофеина, 11 куб. см 2-процентного раствора, или 0,166 грамма на килограмм.

Кролик 254. Бельгийский заяц, самка. Вес 1285 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

12 ноября: с 1.30^{1/3} до 1.47^{1/2} часов ночи, получил 10,8 куб. см 2-процентного кофеина из бюретки в ушную вену, после инъекции 6,2 куб. см одышка, 6,7 куб. см борьба, судороги; в 1.50^{1/2} освободился от держателя, паралич особенно выражен в передних конечностях; 1.50 часов дня, выздоровел, выжил; общее количество введенного 10,8 куб. см 2-процентного кофеина за 17 минут 25 секунд, или 0,16 грамма кофеин на килограмм.

Кролик 255. Бельгийский заяц, самец. Вес 1 105 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

12 ноября: 2.31^{3/4} до 2.35^{1/4} С. м., поступило 3,7 куб.; с 2,37^{1/6} до 2,46^{1/6} стр. м., 5 куб. вводят после инъекции 6.1 куб. судороги с последующим dyspnoea, затем непрерывная борьба; когда 8.3 куб. вводили кролику была еще одна конвульсия; 2.47 р. м., тоническое сокращение передних конечностей; объем вводят, 8.7 см (158 мг / кг) в течение 15 минут и 35 секунд.

Кролик 567. Серая самка. Диета, овес.

6 февраля: Инъекция началась в 4.11; 4.18 - судороги после инъекции 5 куб. см 2% кофеина; 4.21 - судороги после общей инъекции 8 куб. см; 4.24 - инъекция возобновлена и введено еще 2 куб. см; 4.28 - судороги, введено еще 2 куб. см; общее количество введенного кофеина составляет 12 куб. см, или 162 мг на килограмм; 4.40 - кролик парализован в задних конечностях; 5 часов вечера - найден мертвым.

В восьми экспериментах, включавших серию В, кролики № 567, 254, 279 и 255, которые могут быть обозначены как группа II, получали дозы 162, 160, 166 и 158 мг соответственно. Номера 562, 561, 560 и 559, которые могут быть отнесены к группе I, получали около 200 мг кофеина на килограмм. В группе II, получавшей меньшие дозы, выжил один (№ 254). Это можно

рассматривать как исключение, поскольку, как было показано в экспериментах предыдущей серии, даже меньшие дозы могут быть смертельными. Таким образом, около 160 мг на килограмм - это наименьшая заведомо смертельная доза. Это можно было бы рассматривать как противоречие результатам, полученным для кролика № 559, но следует отметить, что в этом случае диурез был очень выраженным. Результаты экспериментов № 294 и 255 представляют интерес в этой связи, поскольку они указывают на то, что умеренная разница в скорости введения не оказывает какого-либо влияния на токсичность кофеина. Следовательно, большая устойчивость кролика № 559 к кофеину, по всей вероятности, обусловлена повышенным диурезом.

Серия С.

В этих экспериментах определяли минимальную токсическую дозу. Условия были такими же, как и в экспериментах другой серии.

Кролик 293. Бельгийский заяц, самка. Вес 1610 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

18 февраля: с 3.40 до 3.43 пополудни, в ушную вену введено 4 куб. см 2% теплого раствора кофеина, судороги после введения 3 куб. см, повторные приступы; в 4 часа пополудни поднялся на ноги, но сразу же упал и лежал, растянувшись на животе.

19 февраля, 9 утра, кролик выглядел нормально, очевидно, выздоровел.

Кролик 227. Белый самец. Вес 2320 грамм.

26 октября: с 3:29 до 3:37½ пополудни, введено в ухо из бюретки 6,7 куб. см 2% кофеина, симптомов нет; эксперимент прекращен; выжил.

Кролик 563. Серая самка. Вес 1650 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

6 февраля: Инъекцию начали в 1.02 часа дня, через четыре минуты ввели 3,5 куб. см 2-процентного кофеина (42 мг на килограмм), еще на 0,6 куб. см в течение следующих двух с половиной минут, общее количество введенного 4,1 куб. см; в 1.10 ночи повышенная чувствительность, некоторое нарушение мышечной координации; беспокойство; в 1.35 часа дня рефлексы снижены, мочеиспускание и ходьба, походка нормальная. Находится под наблюдением в течение нескольких дней; симптомов не отмечено.

Кролик 564. Серая самка. Вес 1515 грамм.

6 февраля: Инъекцию начали в 1.26 ч., вводили 3,5 куб. см 2-процентного кофеина (46 мг на килограмм) со скоростью 1 куб. см в минуту; в 1.30 ч.м. рефлексы усилились; в 1.34 ч.м. отмечен парез конечностей, кролик растянулся на животе, лапы сведены и частично вытянуты, способен прыгать, но походка нарушена, неблагоприятных симптомов не замечено, за ним наблюдали в течение нескольких дней после эксперимента.

Кролик 565. Серая самка. Вес 1545 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

6 февраля: Начал делать инъекции в 3: 40 пополудни, получил 2,5 куб. см 2% кофеина внутривенно за две минуты, или 32 мг на килограмм, находился под наблюдением весь день, никаких симптомов.

Кролик 566. Серая самка. Вес 1900 грамм. Диетическая овсянка.

6 февраля: Инъекцию начали в 3.05 пополудни, внутривенно вводили 3 куб. см 2% кофеина в течение трех минут, или 31 мг на килограмм, симптомов не наблюдалось.

Эти эксперименты показывают, что доза около 50 мг на килограмм при внутривенном введении вызывает легкие симптомы, такие как усиление рефлексов. В четырех экспериментах с таким количеством кофеина эти эффекты наблюдались в каждом конкретном случае. В экспериментах, в которых внутривенно вводились меньшие количества, 30 мг на килограмм, симптомов не наблюдалось. Таким образом, доза, не превышающая 50 мг на килограмм, может рассматриваться как минимальная токсичная доза при внутривенном введении в указанных условиях.

Серия D.

В этих экспериментах использовался 0,5%-ный раствор кофеина, чтобы проверить влияние концентрации на его токсичность; скорость введения составляла 1 куб. см в минуту.

Кролик 569. Серый самец. Вес 1475 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

6 февраля: с 11.50 до 12.01, введено 10 куб. см 0,5% кофеина; с 12.03 до 12.12, введено 10 куб. см 0,5% кофеина; с 12.13 до 12.26, введено 10 куб. см 0,5% кофеина, общее количество введенного 30 куб. см; в 12.20 выделено 35 куб. см мочи; в 12.30 повышены рефлексы, но нет судорог; в 4 часа дня рефлексы увеличены.

11 февраля: Жив, состояние хорошее.

Кролик 574. Серая самка. Вес 1555 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

8 февраля: с 10.25 до 10.33 утра, введено 4 куб. см 0,5%-ного раствора кофеина в солевом растворе, инъекции прекращены на пять минут; с 10.38 до 11.10, введено 30 куб. см, общее количество полученного раствора кофеина 34 куб. см; 11.55 утра, очень чувствительный; рефлексы заметно усилены.

9 февраля: Жив, состояние хорошее.

Кролик 571. Серая самка. Вес 1530 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

7 февраля: Инъекция с 3.18 до 3.50 ч., получил 30 мл за 32 минуты, гиперчувствительности нет; в 3.55 - беспокойство и слабость конечностей; в 4.10 ч. утра - нарушен контроль над передними конечностями, выраженный паретик, но пытался ходить, умер в тот же день.

Кролик 568. Серый самец. Вес 1605 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

7 февраля: Инъекция с 10.53 до 11.01 утра, введено 10 куб. см 0,5% кофеина; 11.03, инъекция возобновлена через двухминутный интервал; 11.14, введено 10 куб. см 0,5% кофеина внутривенно через 11 минут; 11.16, инъекция возобновлена; 11.35, введено 12 куб. см 0,5% кофеина, общее количество полученного раствора кофеина составляет 32 куб. см; 12.30, мочился 14 куб. см кровавой мочи; 12.55, судороги и смерть через несколько минут. Вскрытие показало скопление внутренних органов, но никаких других повреждений.

Кролик 570. Серая самка. Вес 1225 грамм. Диета, овсяные хлопья.

7 февраля: с 2.06 до 2.35 пополудни, введено 24,5 куб. см 0,5% кофеина, рефлексы усилены, но судорог нет, парез особенно выражен в передних конечностях; в 3 часа пополудни моча была нормальной по внешнему виду, рефлексы не усилены, но кролик был слабым.

9 февраля: Найден мертвым. *Вскрытие*: Печень, селезенка и почки перегружены; толстый кишечник геморрагический; сальник перегружен и показал наличие мелких казеозных узелков; печень адгезивна к диафрагме; внутренние органы имеют признаки внутрибрюшной инфекции.

Из пяти кроликов этой серии трое погибли в результате введения кофеина. У двух других выживших наблюдались только легкие симптомы, такие как усиление рефлексов, но никаких признаков тяжелого отравления, подобного тому, которое наблюдалось после введения тех же доз кофеина в серии А, когда вводили 2-процентный раствор кофеина. Судороги были отмечены только в одном случае (№ 568); парез - в двух случаях (№ 570 и 571). Следовательно, нервные симптомы даже в этой группе были намного мягче, чем в серии А. Однако процент смертности был выше, чем в серии А, в которой концентрация кофеина была в четыре раза выше. Вполне вероятно, что нагрузка на сердце из-за внезапного увеличения объема крови и ее разбавления может быть важным фактором повышения токсичности кофеина. Вполне возможно, что дозы, достаточно большие для угнетения нормального сердца, могут вызвать паралич и без того перенапряженного органа.

Серия Е.

В двух экспериментах этой серии была протестирована скорость введения как возможный фактор, влияющий на токсичность кофеина. Вводили 2-процентный раствор кофеина из расчета 1 куб. см в течение двух с половиной-трех минут.

Кролик 572. Серый самец. Вес 1770 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

8 февраля: Инъекцию начали в 3 часа дня, прекратили в 3.37 и возобновили в 3.38; кролик был беспокойным; инъекция закончилась в 3.52. Общее полученное количество составило 17,4 куб. см 2% кофеина внутривенно за 52 минуты; периодически боролся во время инъекции; передние конечности парализованы.

9 февраля: Найден мертвым.

Кролик 573. Серый самец. Вес 1810 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

8 февраля: инъекцию начали в 1.35 и прекратили в 2.27; внутривенно ввели 18 куб. см 2% кофеина за 52 минуты; вскоре после этого рефлексы заметно усилились; в 2.45 моча с кровью; в 4.30 рефлексы усилились; других симптомов нет.

9 февраля, 9 утра, найден мертвым.

Следует отметить, что некоторая задержка появления симптомов была вызвана более медленной инъекцией, но конечный результат был таким же, как и при более быстром проведении инъекций. Поэтому вполне вероятно, что гораздо более медленная скорость введения может значительно снизить токсичность кофеина.

Из результатов экспериментов с внутривенными инъекциями, обобщенных в таблице, следует, что минимальная токсичная доза для кроликов 2-процентного раствора кофеина, вводимого со

скоростью 1 куб. см в минуту, составляет около 50 мг на килограмм. Двукратная доза вызывает серьезные симптомы и может привести к летальному исходу; 160 мг на килограмм, безусловно, смертельны. Если уменьшить скорость введения, токсичность кофеина уменьшается, но этот эффект не выражен, если только инъекции не проводятся очень медленно. Разбавление раствора кофеина в некоторой степени подавляет нервные симптомы, но токсичность, напротив, по-видимому, усиливается.

Таблица 5.—Внутривенные инъекции.

СЕРИЯ А.						
Номер	Вес.	Количество кофеина на килограмм	Симптомы.	Продолжительность жизни.	Диета.	Замечания.
	Грамм.	Мг.				
194	1310	114	Настоящего	пережаренного	овса	белого женского пола.
556	1635	134	10 минут	20 минут	делать.	Серый женский.
557	1,580	114	настоящего	выжил	делать.	Делать.
558	1,590	100	сделать.	делать.	делать.	Делать.
292	1,770	141	сделать.	делать.	делать.	Делать.
194	1,350	126	делать.	10 минут -	Морковь	делать.
Серия Б группы I.						
562	1,650	200		1½ часов	овес	серый женский.
561	1,450	200		делать.	делать.	Делать.
560	1,620	200	представит	меньше, чем через 24 часа	сделать.	Делать.
559	1,875	190	делать.	Выжил	делать.	Делать.
СЕРИЯ В, II ГРУППЫ.						
279	1,320	166		1 час		серая и белая женщина.
254	1,285	160		выжил	овес	серый женский.
567		162		45 минут		делать.
255		158		умер		
серии С.						
293	1,610	500	настоящему	пережил	овес	серый женский.

227	2,320	570	ничего	делать.		Белый мужчина.
563	1,650	500	настоящему	делать.	делать.	Серый женский.
564	1,515	460	у.	делать.		Делать.
565	1,545	320	не	делать.	делать.	Делать.
566	1,900	310	делать.	делать.	делать.	Делать.

Серия Д.

569	1,475	100	настоящего	выжил	овес	седой мужчина.
574	1,555	112	сделать.	делать.	делать.	Серый женский.
571	1,530	100	сделать.	Около 2 часов	делай.	Делай.
568	1605	100		20 минут	делай.	Серый кобель.
570	1,225	100		Менее 20 часов	делать.	Делать.

СЕРИЯ Е.

572	1,770	200	Варить	около 24 часов	Овсяные хлопья	
573	1,810	200		делать.	делать.	

Краткие сведения.

Результаты экспериментов на кроликах показывают значительные различия в токсичности разовой дозы. Люди настолько сильно различались по своей устойчивости к этому препарату, что одни и те же эксперименты приходилось повторять много раз при каждом методе введения, прежде чем можно было сделать удовлетворительные выводы. Это поразительно проиллюстрировано в экспериментах с внутривенной инъекцией, при которых доза почти в 0,2 грамма на килограмм не была смертельной. Аналогичные случаи исключительной резистентности или чувствительности к кофеину наблюдались, когда его давали другими способами. Сравнение токсичности кофеина, вводимого различными методами в рамках этого исследования, показывает хорошо заметные различия в его активности, хотя они и не столь разительны, как аналогичные эксперименты с другими алкалоидами, о которых сообщили несколько наблюдателей. Токсичность кофеина в этих экспериментах на кроликах указывает на то, что он наиболее высок при введении через вену и наименее при приеме внутрь. Соотношение минимальных токсичных доз при этих двух методах введения кофеина составило около 7,1; отношение минимальной смертельной дозы составило около 3,1. Токсичность при подкожном введении примерно на 15-20% выше, чем при пероральном. Разница между внутримышечной и подкожной инъекцией еще более заметна. Токсичность кофеина при введении в мышцы находится примерно на среднем уровне между токсичностью при подкожном и внутрибрюшинном введении и примерно вдвое ниже, чем при внутривенном введении. Мельцер и Ауэр,⁵⁸ которые экспериментировали с рядом лекарств, обнаружили, что

внутримышечный метод введения столь же эффективен, как и внутривенный, флуоресцин, по их наблюдениям, является единственным исключением. В экспериментах Соллмана и Брауна⁸¹ со спорыньей эффект сильно отличался от эффекта, полученного Мельцером и Ауэром⁵⁸ с препаратами, которые они использовали. Вполне возможно, что результат, полученный со спорыньей, просто иллюстрирует разницу в поведении различных веществ в этом отношении. Это представляется вероятным из-за разницы в скорости всасывания различных веществ. Таким образом, согласно Ашару, Гайяру и Рибо (Comp. rend. Soc. biol., 1907, 62: 90), всасывание из брюшной полости изменяется в зависимости от концентрации раствора и размера молекулы. Чем меньше молекула и чем больше концентрация, тем быстрее поглощение. То, что скорость всасывания из внутримышечных тканей неодинакова и варьируется для разных веществ, видно из экспериментов Мельцера и Ауэра.⁵⁸ Разница была очень разительной между внутримышечным и подкожным введением курары или адреналина; результаты были несколько иными с морфином и с флуоресцином. Как показано в их протоколах, появление симптомов после внутримышечной инъекции морфина наступало раньше, чем после подкожной инъекции, но со временем разница уменьшается и исчезает совсем. Всасывание флуоресцина происходит намного быстрее при внутримышечном введении, чем при подкожном, но авторы утверждают, что скорость намного отстает от скорости внутривенного введения. Разница в токсичности, которую мы наблюдали между кормлением через рот и подкожной инъекцией, хотя и была отчетливой, была не очень большой. Это было намного меньше, чем у Мауреля⁵⁵, полученного с использованием бромистоводородного кофеина у кролика. Связано ли это различие между его результатами и нашими с использованием чистого алкалоида в наших экспериментах и бромистоводородного соединения, используемого Морелем, в настоящее время невозможно установить с какой-либо степенью точности. Есть надежда, что работа, ведущаяся в лаборатории, прольет некоторый свет на этот вопрос в ближайшем будущем. Но⁵⁶ экспериментов Мауреля показывают, что различные вещества ведут себя в этом отношении по-разному. Таким образом, токсичность стрихнина, утверждает он, в три раза выше при подкожном введении, чем при пероральном, и в шесть раз выше минимальной смертельной дозы при введении через вену. Однако можно отметить, что изучение его данных показывает, что его дозы слишком велики для кролика. В экспериментах с другими лекарствами было замечено небольшое различие между двумя способами введения или его вообще не было. Таким образом, дигиталин был лишь немного более активен при подкожном введении, чем перорально, в то время как токсичность эметина гидрохлорида была точно такой же, какой бы ни использовался один из этих методов введения вещества. Различия в токсичности веществ также наблюдались между подкожным и внутривенным способами введения, но и здесь различия для различных веществ были неодинаковыми.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА МОРСКИХ СВИНКАХ.

Токсичность кофеина изучалась на большом количестве особей. Эксперименты проводились на взрослых животных и проводились в разное время года различными способами. Особое внимание уделялось диете как возможному фактору, влияющему на устойчивость к кофеину, и влиянию различных способов введения на токсичность. Поэтому некоторым животным давали овес, некоторым морковь, другим - и сено, и овес. Кофеин вводили подкожно, внутрибрюшинно и перорально.

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ.

Серия А.

Предварительные эксперименты, проведенные на трех морских свинках, которым подкожно вводили 360, 300 и 290 мг кофеина на килограмм веса, показали, что такие дозы быстро приводили к летальному исходу. У двух животных начались судороги через полчаса после введения кофеина и они умерли во время приступа. У другого был столбняк через две минуты после введения кофеина. Последовали повторные атаки, которые закончились смертью животного два с половиной часа спустя. Таким образом, смертельные и токсичные дозы должны быть значительно меньше 0,3 грамма кофеина на килограмм при введении этим путем, и поэтому вводились меньшие дозы. Результаты показаны в экспериментах следующей серии.

Серия В.

Эксперименты с 2 дециграммами на килограмм составили эту серию.

Морская свинка 20. Женский. Вес 497 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

2 апреля: 5 куб. см 2% кофеина введены подкожно в 11.30 утра; 1.50 пополудни, кратковременный спазм. Умер в 3 часа дня, через три с половиной часа после инъекции.

Морская свинка 38 лет. Коричневый самец. Вес 570 грамм. Диета, морковь и овес за неделю до инъекции.

11 февраля: 3.50, подкожно в спину введено 6 куб. см 2% кофеина (210 мг на килограмм); в 4.15 рефлексы повышены, при нарушении наблюдались кратковременные судороги; в 4.45, при обращении, повторные судороги и паралич; в 5 часов утра морская свинка лежит на боку, дыхание затруднено.

11 февраля: 5.05 вечера, морская свинка найдена мертвой через 2 часа 15 минут после инъекции.

Морская свинка 37. Самец. Вес, 820 грамм. Диета, морковь и овсянка в течение недели, предшествующей введению кофеина.

11 февраля: 3.35 пополудни, подкожно в спину введено 8,5 куб. см 2% кофеина; 5 часов пополудни, свинья очень чувствительна, передние конечности парализуются при обращении, частые спазмы задних конечностей, до 5 часов вечера симптомов не замечено, хотя за ней все время наблюдали; 5.05 пополудни, морская свинка на ногах и выглядела нормально. Никаких атак на управляемость.

12 февраля, 9 утра, найден мертвым; умер в течение 18 часов.

Морская свинка 13. Женский. Вес, 618 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

29 марта: 2.45, подкожно введено 6 куб. см 2-процентного кофеина (0,194 грамма на килограмм).

30 марта: Умер в 4 часа дня, через 25 часов после инъекции.

Морская свинка 36. Самец. Вес, 850 грамм. За неделю до инъекции кормили овсом и морковью.

11 февраля: 3.30 пополудни, 8,5 куб. см 2% кофеина введено подкожно в спину; 5 часов пополудни, чувствительность несколько выше нормы, других симптомов нет, обращение не влияет; 5.05 пополудни, симптомов нет.

12 февраля, 9 утра, найден мертвым примерно через 18 часов после инъекции.

Результаты этих экспериментов, проведенных на пяти морских свинках, показывают, что два дециграмма кофеина на килограмм животного вызывают симптомы в течение полутора-примерно двух с четвертью часов после инъекции. Смерть наступила у двух морских свинок от 70 минут до 1 часа после первых проявлений симптомов. Двое других умерли ночью, а одна прожила 25 часов после инъекции кофеина. Таким образом, даже 2 дециграмма кофеина на килограмм веса могут оказаться смертельными для морской свинки. Однако эксперименты, проведенные позже, показали, что устойчивость к кофеину у некоторых морских свинок значительно выше. На это указывают следующие эксперименты, в которых дозы от 0,2 до 0,24 грамма кофеина на килограмм вводились тем же путем.

Серия С.

Морская свинка 66. Самец желто-темно-коричневого цвета. Вес 510 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

4 октября: 5 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм) введены подкожно в спину в 3 часа дня; в 5 часов вечера симптомов нет.

5 октября, 9 утра, жив; состояние хорошее.

9 октября: Найден мертвым. *Вскрытие*: Скопление крови в печени, почках и тонком кишечнике.

Морская свинка 65. Бело-черный самец. Вес 510 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

4 октября: 5 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм) введены подкожно в спину в 3 часа дня; в 5 часов вечера симптомов нет.

5 октября, 9 утра, состояние хорошее.

Морская свинка 60. Бело-серая самка. Вес 320 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

3 октября: в 2.25 ночи 3,5 куб. см 2-процентного кофеина (0,219 грамма на килограмм) вводят подкожно в спину; в 3.40 - судороги с выздоровлением; в 3.50 - частые спазмы с параличом, особенно передних конечностей; в 5.30 - столбняк, когда выводят из клетки и кладут на пол.

4 октября, 8.50 утра, найден мертвым. *Вскрытие*: Закупорка тонкого кишечника, легких, печени.

Морская свинка 57. Бело-серая самка. Вес 350 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

3 октября: 2.15 вечера, 3,5 куб. см 2-процентного кофеина, введенного подкожно в спину (0,2 грамма на килограмм); 3.40 вечера, судороги с восстановлением; 5.30 вечера, выраженных симптомов нет.

4 октября: 8.50 утра, живой, деятельный.

6 октября: Найден мертвым в 9 утра. *Вскрытие*: гиперемия легких и печени; петехии в почках; тяжелый гастроэнтерит.

Морская свинка 68. Желтый самец. Вес 785 грамм. Диета, овсяные хлопья.

6 октября: 11.35 утра, подкожно введено 7,8 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 12 часов дня рефлексы заметно усилились; в 4.20 вечера рефлексы такие же, как и в 12 часов дня.

7 октября, 9 утра, мертв. *Вскрытие*: Легкие закупорены; печень перегружена и жировая; селезенка перегружена, в почках обнаружены геморрагические пятна; слизистая оболочка желудка некротизирована; небольшая часть тонкой кишки воспалена.

Морская свинка 69. Белый самец. Вес 585 грамм. Диета, овсяные хлопья.

6 октября: 11.40 утра, подкожно введено 5,8 куб. см 2% кофеина; в 12 часов дня рефлексы усилились, но не так сильно, как в № 68; в 4.20 вечера, у морской свинки гиперчувствительность, рефлексы усилились сильнее, чем в 12 часов дня.

7 октября, 9 утра, жив.

15 октября в 9 утра найден мертвым.

Морская свинка 61. Коричнево-черная самка. Вес 330 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

3 октября: 4 часа дня, подкожно введено 4 куб. см 2-процентного кофеина (240 мг на килограмм); в 5.30 вечера рефлексы усилены; бежит, но волочит задние конечности.

4 октября, 8.50 утра, найден мертвым.

Морская свинка 62. Белая, желтая и черная самки. Вес 335 грамм. Диета, овсяные хлопья.

3 октября: 4.05 вечера, 4 куб. см 2-процентного кофеина (238 мг на килограмм), введенного подкожно в спину; в 5 часов вечера - судороги; в 5.20 вечера - судороги, чередующиеся с параличом передних и задних конечностей.

4 октября, 8.50 утра, найден мертвым.

Морская свинка 70. Бело-коричневый самец. Вес 545 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

7 октября: в 3 часа дня, подкожно введено 6,5 куб. см 2-процентного водного раствора кофеина (238 мг на килограмм); в 3 часа 50 минут рефлексы усилены.

9 октября, 9 утра, найден мертвым.

Морская свинка 71. Коричнево-белый самец. Вес 540 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

7 октября: в 3 часа дня, подкожно введено 6,5 куб. см 2% раствора кофеина (0,24 грамма на килограмм); в 3.45, рефлексы усилены, столбняк.

9 октября, 9 утра, найден мертвым.

Морская свинка 72. Коричнево-белый самец. Вес 560 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

7 октября: 3 часа дня, 6,5 куб. см 2-процентного водного раствора кофеина (0,232 грамма на килограмм), вводимого путем подкожной инъекции; в 3 часа 35 минут, рефлексы усилены.

10 октября: найден мертвым. *Вскрытие:* В № № 70, 71, 72 обнаружено скопление органов.

Реакция на кофеин в экспериментах этой серии (С) показала значительные различия. Появление симптомов, а также конечный результат экспериментов заметно отличались в ряде случаев, несмотря на тот факт, что условия были одинаковыми; так, введение 0,2 грамма на килограмм морским свинкам, все из которых получали одинаковый рацион, не вызывало симптомов у двух животных (№ 66 и 65), в то время как выраженные симптомы наблюдались у четырех других; у двух из них симптомы появились через час с четвертью после инъекции, а у двух других (№ 68 и 69) легкие симптомы появились только через 20 или 25 минут. За двумя последними наблюдали на 4 часа дольше, но видимых изменений в их состоянии не наблюдалось. Продолжительность жизни у всех этих морских свинок, как указано в таблице, также варьировала. Двое (№ 60 и 68) умерли ночью после приема кофеина, один выжил (№ 65), а трое других (№ 57, 66 и 69) прожили 2½, 5 и 9 дней соответственно. Эксперименты с большими дозами также показали различия в поведении этих животных по отношению к кофеину, но они были не столь выраженными. Как показано в таблице, симптомы появлялись через от 35 минут до 1,5 часов после инъекции. Продолжительность жизни у двух свиней составила менее 1 дня, у двух других - примерно в два раза больше, а в одном случае - от 2 до 3 дней.

Сравнение, проведенное с результатами, полученными в предыдущей серии, показывает поразительную разницу в устойчивости к кофеину. Поскольку 2 дециграмма на килограмм оказались более быстрыми смертельными для морской свинки, чем большие дозы, использованные в более поздних экспериментах, эта разница в устойчивости к кофеину может быть обусловлена несколькими факторами. Как было показано в экспериментах на кроликах, возраст может быть важным фактором, влияющим на токсичность кофеина. К сожалению, точных данных о возрасте морских свинок не было, но все они, по-видимому, были взрослыми, хотя и значительно отличались по весу. Разница в возрасте, по всей вероятности, была не очень большой. Более того, будет замечено, что резистентность в сериях В и С различалась у животных примерно одинакового веса. Это становится очевидным при сравнении экспериментов № 20, 38 и 13 серии В с № 65, 66 и 69 следующей серии. Опять же, дальнейший осмотр и анализ этих таблиц не показывают разницы в токсичности, хотя может быть значительная разница в весе, из чего можно сделать вывод, что животные были примерно одного возраста или что это не играет роли в устойчивости морской свинки к кофеину.

Диета - еще один фактор, который следует принимать во внимание в этой связи. Недавняя работа Ханта³⁹ указывает на то, что это может влиять на устойчивость животных к некоторым ядам. Наши эксперименты, однако, не показали какой-либо разницы в токсичности кофеина у морских свинок, независимо от того, кормили ли их овсом, морковью или и тем и другим, поскольку на одном и том же рационе были получены разные результаты, и, по-видимому, токсичность кофеина практически не различалась при различном рационе. Для объяснения полученных результатов напрашиваются другие объяснения. Ряд исследователей назвали сезонные изменения причиной изменения устойчивости к лекарственным препаратам. По словам Фокке,²⁴ лягушки более восприимчивы к наперстянке весной, чем летом, в то время как Мошкович,⁶¹ и Эдмундс,²¹ сообщили о совершенно противоположных результатах.⁸⁰

наблюдений Шмидеберга за строфантин у лягушек соответствовали наблюдениям Эдмундса²¹ и Мошковича.⁶¹ Аналогичные результаты были получены на морских свинках.³⁴ эксперименты Харрингтона показывают, что стимуляция блуждающего нерва менее эффективна с октября по январь, чем с февраля по апрель, когда они также гораздо более восприимчивы к оперативному вмешательству. Хант обнаружил, что устойчивость морских свинок к ацетонитрилу примерно в два раза выше в летние месяцы, чем в январе и феврале.

Расу также можно рассматривать как важный фактор в этой связи. Поскольку морские свинки, использовавшиеся в разные сезоны года, были нескольких разновидностей, однако нет оснований предполагать, что разновидности, с которыми экспериментировали летом, были более устойчивыми, чем те, которые использовались зимой и весной. Следовательно, весьма вероятно, что большая устойчивость к кофеину у морских свинок серии С, чем у морских свинок серии В, была обусловлена сезонными колебаниями.

Таким образом, дозы от 0,20 до 0,24 грамма кофеина на килограмм веса могут рассматриваться как минимальная смертельная доза для морской свинки, в зависимости от сезона. Поскольку 0,2 грамма на килограмм оказались быстро смертельными в серии В, это количество, возможно, не было минимальной смертельной дозой для морской свинки в сезон, в течение которого проводились эксперименты. Поэтому в феврале и марте были проведены дополнительные тесты с меньшими дозами. Результаты показаны в серии D.

Серия D.

Морская свинка 49. Самец. Вес, 510 грамм. Диета, овсяные хлопья за 1 месяц до эксперимента.

17 марта: в 3 часа ночи, подкожно введено 4 куб. см 2-процентного кофеина (0,16 грамма на килограмм); в 4.40 рефлексы усилены; в 5.40 вечера симптомов нет.

18 марта: 9 утра, найден мертвым, скончался менее чем через 18 часов. *Вскрытие:* Кровоизлияние в брюшную полость; печень и селезенка чрезмерно перегружены; кишечник инъецирован; геморрагический участок в месте инъекции.

Морская свинка 40. Самец. Вес, 630 грамм. Диета, овсянка и морковь за неделю до инъекции.

12 февраля: 11 утра, 5 куб. см 2-процентного кофеина (0,158 грамма на килограмм) вводят подкожно в спину.

13 февраля, 1 час дня, все еще жив.

14 февраля, 9 утра, найден мертвым.

Морская свинка 45. Женский. Вес, 435 грамм. Диета, овсяные хлопья примерно за месяц до инъекции.

17 марта: в 3 часа ночи, 3,5 куб. см 2-процентного кофеина введено подкожно в спину (0,160 грамма на килограмм); в 4.35 вечера - никаких симптомов; в 5.40 вечера - никаких симптомов.

Морская свинка 39. Самец. Вес, 820 грамм. Диетический, из овсяных хлопьев и моркови.

12 февраля: 11 утра, 6 кубиков (0,15 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина введены подкожно в спину.

14 февраля: 9 утра, жив; выглядел в хорошем состоянии; найден мертвым в 1 час дня.

Морская свинка 41. Вес 660 грамм. Диета: овсянка и морковь за неделю до инъекции.

12 февраля: 11 утра, подкожно вводится 5 куб. см (0,15 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина.

14 февраля: 2 часа дня, свинья жива; по-видимому, в норме.

18 февраля: Морская свинка все еще жива и, по-видимому, в хорошем состоянии.

Морская свинка 46. Женский. Вес, 470 грамм. Диета, овсяные хлопья примерно за месяц до эксперимента.

17 марта: 3.15 пополудни, 4 куб. см (0,170 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина, введенного в спину подкожно; 4.35 пополудни, рефлексы усилены, отмечена дрожь при обращении; 5.40 пополудни, изменений нет, симптомы примерно такие же, как раньше.

18 марта: 2.30 пополудни, симптомов нет.

Эксперименты этой серии (D) также показали значительную разницу в сопротивляемости отдельных морских свинок. Номера 41, 45 и 46 выжили; остальные свиньи погибли в течение от 18 часов до 2 дней после введения кофеина. Поскольку вскрытие проводилось только у одной особи, невозможно установить причину различий в токсичности кофеина у этих морских свинок, поскольку диета и другие условия, при которых проводились эксперименты, были одинаковыми. В ходе экспериментов на кошках и кроликах было обнаружено, что наличие патологических процессов имеет тенденцию повышать токсичность кофеина. В этой связи интересны наблюдения Офюльса,⁶⁶ лет. Он обнаружил спонтанные поражения почек и печени у значительной части обследованных морских свинок. Следовательно, большая восприимчивость к кофеину морских свинок № 39, 40, 49, вероятно, связана с какими-то патологическими изменениями, которые увеличили его токсичность. Таким образом, от 0,2 до 0,24 грамма на килограмм можно рассматривать как минимальную смертельную дозу для нормальной морской свинки при подкожном введении кофеина, при этом минимальная токсическая доза составляет около 150-160 мг на килограмм.

Также были проведены эксперименты по определению наибольшей дозы, которая не вызывает никаких видимых эффектов. В ряде тестов с содержанием от 100 до 120 мг кофеина на килограмм (серия E, см. Таблицу 6, [стр. 51](#)) не наблюдалось никаких проявлений нервных или мышечных нарушений, а также каких-либо отклонений от нормы в дыхательной активности. Такие количества можно рассматривать как наибольшие дозы, которые, безусловно, безопасны для этих животных. Следовательно, вполне возможно, что большие различия в токсичности кофеина, наблюдаемые в этих экспериментах, обусловлены патологическими состояниями. Более того, есть некоторые доказательства того, что кофеин повышает токсичность некоторых

ядов, как показал Хейл³³ в отношении ацетанилида. Возможно ли, что яды, циркулирующие в организме, подобным образом воздействуют на кофеин? Действительно, недавняя работа Леба²³ делает это предположение весьма вероятным. Этот исследователь обнаружил, что совместное введение кофеина и адреналина вызывает у кролика миокардит. Вполне возможно, что комбинированное действие кофеина и какого-либо ранее существовавшего яда может вызвать изменения, которые заканчиваются смертью животного. Отсроченная гибель морских свинок после введения кофеина, наблюдаемая в этой и других сериях, вероятно, может быть объяснена таким образом.

Эксперимент 57 в некоторой степени подтверждает эту точку зрения. Состояние почек и наличие тяжелого гастроэнтерита являются достаточными причинами смерти этого пациента. Опять же, частая ассоциация гастроэнтерита и гиперемии органов при интоксикации кофеином, обнаруженная у разных животных, делает весьма вероятным, что эти поражения были вызваны кофеином.

ИНЪЕКЦИЯ В БРЮШНУЮ ПОЛОСТЬ.

Эксперименты проводились с разными дозами. Все морские свинки в этой серии содержались на однообразном рационе, состоящем из овсяных хлопьев. Большинство из них были среднего размера, и больших различий в их весе не наблюдалось. Эксперименты серии А с наименьшими дозами были проведены в марте и апреле; все остальные эксперименты, как следует отметить, были проведены в октябре.

Серия А.

Морская свинка 41. Вес 700 грамм. Диета, овсяные хлопья.

1 апреля: 3.30 пополудни, в брюшную полость введено 4,5 куб. см 2% кофеина (130 мг на килограмм). 5.35 пополудни, симптомы присутствуют, но столбняка нет.

2 апреля: Найден мертвым около 2 часов ночи, продолжительность жизни около 22 часов.
Вскрытие: Подкожное кровоизлияние в месте прививки; сильный экссудат на висцеральной и париетальной брюшине с выраженным воспалением брюшины; на участках кишечника обнаружен легкий энтерит.

Морская свинка 49. Самец. Вес, 370 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

1 апреля: 3.15 пополудни, в брюшную полость введено 2,5 куб. см 2-процентного кофеина (135 мг на килограмм); симптомы присутствуют в 5.30 пополудни; рефлексы усилены, но столбняка нет. Морская свинка выжила.

Морская свинка 47. Женский. Вес 550 грамм. Диета, овсяные хлопья примерно с 4 февраля.

17 марта: в 3.30 пополудни в брюшную полость введено 3,5 куб. см 2% кофеина (127 мг на килограмм); в 4.35 пополудни повышенная раздражительность присутствует, но не выражена; в 5.40 пополудни симптомы примерно те же, что и раньше.

18 марта: 2.30 пополудни, состояние хорошее, симптомов нет. Выжил.

Морская свинка 50. Женский. Вес, 290 грамм. Диетический, овсяные хлопья.

1 апреля: 3.30 пополудни, в брюшную полость введено 2 куб. см 2% кофеина (138 мг на килограмм); симптомы присутствуют в 5.35 пополудни; рефлексy значительно усилены, но столбняка нет. Выжил.

Серия В.

Морская свинка 51. Желтая самка. Вес 415 грамм.

1 октября: 9.50 утра, 3 куб. см (144 мг на килограмм) 2-процентного кофеина введены в брюшную полость; 4.30 вечера, симптомов нет, хотя весь день наблюдался.

3 октября, 2 часа дня, жив.

Морская свинка 52. Белый самец. Вес 450 грамм.

1 октября: 9.45 утра, 3,5 куб. см, 2% кофеина (155 мг на килограмм), введено в брюшную полость; 4.30 вечера, после инъекции симптомов не возникло.

3 октября, 2 часа дня, жив.

Морская свинка 58. Коричнево-белый самец. Вес 490 грамм.

1 октября: 9.45 утра, 4 куб. см, 2% кофеина (163 мг на килограмм), введено в брюшную полость; 4.30 вечера, после инъекции симптомов не возникло.

3 октября, 2 часа дня, жив.

8 октября: Найден мертвым. *Вскрытие*: Скопление крови в легких, селезенке, печени, почках и тонком кишечнике.

Серия С.

Морская свинка 59. Серо-белая. Вес 375 грамм. Диета, овсяные хлопья.

3 октября: в 2 часа ночи в брюшную полость введено 3,75 куб. см (0,2 грамма на килограмм); в 2,15 часа дня рефлексy увеличены, но не заметно; в 4 часа дня рефлексy еще больше увеличены; других симптомов нет; в 5: 30 вечера симптомов нет.

4 октября: 8.50 утра, морская свинка жива и активна.

Морская свинка 58. Коричнево-белая. Вес 380 грамм. Диета, овсяные хлопья.

3 октября: в 2 часа ночи, 3,8 куб. см кофеина (0,2 грамма на килограмм), 2-процентный раствор, введен в брюшную полость; в 2.10, задние лапы вытянуты, затем столбняк; приступ длился несколько секунд, после чего свинья поднялась на ноги, но рефлексy оставались сильно выраженными; с 4 часов до 5.30, симптомов интоксикации кофеином не было.

4 октября: 8.50 утра, морская свинка жива и активна.

Морская свинка 56. Серо-белый самец. Вес 440 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

1 октября: в 11.30 утра в брюшную полость поступило 4,6 мл 2% раствора кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 11.45 утра - скованность задних конечностей, рефлексы повышены; в 12.30 вечера - парализованы задние лапы, рефлексы повышены; в 4.35 утра - симптомов нет, морская свинка в хорошем состоянии.

3 октября: Все еще жив, в хорошем состоянии.

14 октября: Умер. *Вскрытие*: гепатизирована передняя доля правого легкого. Небольшая часть тонкой кишки отечная. Другие органы в норме.

Морская свинка 55. Бело-желтый самец. Вес 690 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

1 октября: в 11.30 утра в брюшную полость поступило 6,5 мл 2% раствора кофеина (188 мг на килограмм); в 11.40 утра - скованность во всех конечностях, рефлексы заметно увеличены; в 12.30 рефлексы увеличены, передние и задние конечности парализованы; в 3 часа дня найден мертвым.

Серия D.

Морская свинка 67. Серо-желтый самец. Вес 330 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

5 октября: 11.25 утра, в брюшную полость введено 4 куб. см 2-процентного кофеина (240 мг на килограмм); 11.30 утра, столбняк—выжил, судороги не прекращаются. Смерть наступила в 2.55. *Вскрытие*: тяжелый гастроэнтерит; петехиоз почек; гиперемия легких и печени.

Морская свинка 63. Серо-белый самец. Вес 340 грамм. Рацион, овсяные хлопья.

5 октября: 11.20 утра, 4 куб. см 2-процентного кофеина (235 мг на килограмм) введены в брюшную полость.

14 октября: Жив и в хорошем состоянии.

Морская свинка 64. Коричнево-черная самка. Вес 305 грамм.

5 октября: 11.35 утра, в брюшную полость введено 3,8 куб. см 2% раствора кофеина (250 мг на килограмм); 11.40 утра, перенесла столбняк, судороги прекратились, умерла в 4.15. *Вскрытие*: результаты точно такие же, как в № 67.

Изучение результатов экспериментов с помощью внутрибрюшинных инъекций показало, что 0,2 грамма кофеина на килограмм были токсичны для двух морских свинок (№№ 59 и 58). Серьезные симптомы наблюдались в течение 15 минут у № 56 и в течение одного часа у № 55 после введения примерно такой же дозы кофеина. Один из них скончался в течение трех с половиной часов; другой, № 56, хорошо оправился от острых последствий. Таким образом, такое количество кофеина можно рассматривать как минимальную токсичную дозу для морской свинки при введении в брюшную полость. Это подтверждается экспериментами серии В, в которых меньшие дозы не вызывали никаких мышечных, нервных или респираторных симптомов, а также не было замечено никаких побочных эффектов, поскольку все они выжили и некоторое время находились под наблюдением. Однако морские свинки серии А, по-видимому, противоречат этим результатам. Следует отметить, что значительно меньшие дозы вызывали симптомы у всех из них, и один случай закончился смертельно. Сезонные колебания, как уже указывалось, по всей вероятности, также ответственны за разницу в резистентности между

морскими свинками серий А и В. Также были проведены тесты для определения минимальной смертельной дозы. С этой целью были проведены эксперименты серии D. Стойкость №63 в этой серии довольно поразительна. Мы не можем объяснить такое расхождение в результатах, полученных практически при одинаковых условиях. Таким образом, минимальная смертельная доза кофеина при введении в брюшную полость составляет примерно от 240 до 250 миллиграммов на килограмм. Следует отметить, что эти дозы быстро приводили к летальному исходу, что разительно контрастировало с результатами, полученными при подкожном введении таких доз. Вероятно, это связано с лучшим всасыванием из брюшной полости, чем из подкожных тканей.

ПРИЕМ ВНУТРЬ.

Все морские свинки в этих экспериментах содержались на рационе из сена и овса и были крупного размера. Тесты проводились с различными дозами кофеина, чтобы определить пределы токсичности при пероральном введении препарата.

Морская свинка 129. Белый и черный самец. Вес 855 грамм. Рацион: овес и сено.

6 июня: в 2.20 пополудни, 12 куб. см 2-процентного кофеина (0,28 грамма на килограмм) внутрь; в 3 часа дня рефлексы усилены; в 5 часов вечера рефлексы еще более усилены; других симптомов нет.

7 июня: 9 утра, найден мертвым; морская свинка выделила 75 мл мочи, которая была почти бесцветной. *Вскрытие*: сердце и кровеносные сосуды инъецированы; легкие закупорены; тонкий кишечник перегружен; другие органы, по-видимому, в норме.

Морская свинка 130. Черно-коричневый самец. Вес 800 грамм. Рацион: овес и сено.

6 июня: 2.30 пополудни, 12 куб. см 2-процентного кофеина (0,3 грамма на килограмм), перорально; в 3 часа дня рефлексы усилены; в 5 часов вечера повышение рефлексов больше, чем в 3 часа дня.

7 июня: 9 утра, найден мертвым; с 4 часов утра выделено всего несколько кубических сантиметров мочи. *Вскрытие*: сердце и кровеносные сосуды повреждены; легкие закупорены; тонкий кишечник слегка закупорен.

Морская свинка 181. Бело-желтый самец. Вес 860 грамм. Рацион: овес и сено.

6 июня: 2.40 пополудни, 12 куб. см 2% кофеина внутрь; в 3 часа дня рефлексы усилены; в 5 часов вечера рефлексы еще более выражены.

7 июня: 9 утра, найден мертвым, свинья выделила около 5 куб. см мочи с 4 часов утра предыдущего дня. *Вскрытие*: То же, что и в № 130.

Морская свинка 136. Белый и черный самец. Вес 1000 грамм. Рацион: овес и сено.

9 июня: 4 часа пополудни, 7,5 куб. см 2% раствора кофеина введено подкожно в спину; 4.50 пополудни, рефлексы усилены.

10 июня: 9.30 утра, более чувствительна, чем обычные морские свинки, но рефлексy не так выражены, как в 5 часов утра предыдущего дня, с момента введения кофеина выделилось около 15 куб. см мочи, количество раствора Фелинга значительно уменьшилось, альбумина нет.

13 июня: Жив и в хорошем состоянии. Аппетит хороший. (Примечание.—Параллельный анализ мочи двух морских свинок, которые не получали кофеин, не показал уменьшения концентрации раствора Фелинга.)

Морская свинка 137. Бело-коричневый самец. Вес 925 грамм. Рацион: овес и сено.

9 июня: 4 часа пополудни, подкожно введено 7 куб. см 2% раствора кофеина; 4.50 пополудни, рефлексy усилены.

10 июня: Рефлексy менее выражены, чем в 5 часов утра предыдущего дня, но более чувствительны, чем у обычной морской свинки, после инъекции кофеина выделено около 10 куб. см мочи, количество раствора Фелинга уменьшено в умеренной степени.

13 июня: Морская свинка жива, аппетит хороший, состояние хорошее.

16 июня, 9 утра, найден мертвым.

Морская свинка 135. Белый и черный самец. Вес 955 грамм. Рацион, сено и овес.

9 июня: в 3 часа дня, внутрь через желудочный зонд введено 7,5 куб. см 2% раствора кофеина; в 4.50, рефлексy усилены.

10 июня: Рефлексy слабее, чем в предыдущий день, и менее выражены, чем в № 136, собрано несколько кубических сантиметров грязно-коричневой мочи, но ее не удалось проверить на снижение.

13 Июня: Состояние хорошее, аппетит хороший.

16 июня, 9 утра, найден мертвым.

Морская свинка 134. Бело-коричневый самец. Вес 740 грамм. Рацион: сено и овес.

9 июня: 2.55 пополудни, 6 куб. см теплого 2% раствора кофеина вводят внутрь через желудочный зонд; 4.50 пополудни, рефлексy усилены.

10 июня: 9.30 утра, рефлексy намного слабее, чем днем ранее, незначительное повышение, после инъекции кофеина выделилось несколько кубических сантиметров мочи, выглядела коричневой и грязной, не удалось проверить на редуцирующие вещества.

13 июня: Морская свинка жива, аппетит хороший, состояние хорошее.

14 июня, 9 утра, найден мертвым.

Морская свинка 128. Белый и черный самец. Вес 1,075 грамма. Рацион: сено и овес.

7 июня: 10 утра, 11 куб. см 2-процентного кофеина внутрь через желудочный зонд; 11.10 утра, симптомов нет, мочи не выделялось; 1 час дня, повышенные рефлексy, выделено около 15 куб.

см (по оценкам) мочи; 4 часа дня, рефлексы повышены, выделено еще больше мочи (около 20 куб. см); 4 часа 50 минут, столбняк, частые приступы, затем паралич и смерть в 4.58. *Вскрытие*: легкие закупорены; кровеносные сосуды сердца повреждены; кишечник слегка перегружен. ; жировая дистрофия печени.

Морская свинка 126. Бело-серый самец. Вес 980 грамм. Рацион: овес и сено.

7 июня: 9.40 утра, перорально через желудочный зонд введено 9,8 куб. см 2% кофеина; 10 утра, симптомов нет; 11.10 утра, мочи не выделялось, рефлексы усилены; 1 час дня, более чувствительный, чем раньше; 4 часа дня, более выраженное усиление рефлексов, мочи не выделялось; 4 часа дня, собрано около 15 куб. см мочи; 5 часов вечера, изменений нет.

8 июня: 9 утра, рефлексы примерно такие же, как и в 5 часов утра предыдущего дня, моча не выделялась с 4.45 предыдущего дня, значительное уменьшение количества раствора Фелинга, намного больше, чем мочи морской свинки № 127; 11.05 утра, судороги; 12 часов дня, все еще жив, растянулся на животе; умер в 1 час дня. *Вскрытие*: легкие сильно перегружены; сердце и кровеносные сосуды инъецированы; кровеносные сосуды почек и тонкого кишечника инъецированы; печень наполнена кровью; несколько некротические пятна в желудке.

Морская свинка 127. Белый, черный и коричневый самец. Вес 760 грамм. Рацион: овес и сено.

7 июня: 9.50 утра, внутрь через желудочный зонд 7,6 куб. см 2% кофеина; 10 утра, симптомов нет; 11.10 утра, рефлексы усилены, мочи не выделяется; 1 час дня, очень чувствительный; 4 часа дня, чувствительность повышена, выделено около 20 куб. см мочи; 5 часов вечера, изменений нет.

8 июня: 9 утра, рефлексы примерно такие же, как и в 5 часов утра предыдущего дня; в 9.30 утра морская свинка выделила 30 куб. см мочи после приема кофеина, количество мочи умеренно уменьшилось; в 12 часов дня начались судороги; умер в 2.30. *Вскрытие*: легкие перегружены; кровеносные сосуды сердца и кишечника инъецированы; многочисленные некротические пятна в желудке; другие органы, по-видимому, в норме.

Изучение протоколов показывает, что всасывание кофеина из желудочно-кишечного тракта происходило довольно быстро, симптомы наблюдались уже через 20 минут после его введения. Следует отметить, что продолжительность жизни варьировалась в зависимости от размера дозы. Когда скармливали примерно 3 дециграмма на килограмм, все животные умирали ночью. Следовательно, они жили менее 18 часов. Два дециграмма на килограмм также были смертельными, но продолжительность жизни была больше. Чтобы решить, является ли это наименьшей смертельной дозой, скармливали меньшие количества. Сначала казалось, что около 150 мг на килограмм - это наименьшая токсическая доза, а около 200 мг на килограмм - минимальная смертельная доза. Макроскопическое исследование органов, однако, поставило под сомнение это предположение, поскольку у всех морских свинок, получавших 0,2 грамма на килограмм, были обнаружены хорошо выраженные повреждения. Поэтому вполне возможно, что минимальная смертельная доза может быть несколько выше, поскольку у нас есть основания полагать, что, по крайней мере, при некоторых патологических состояниях повышается восприимчивость к кофеину. Наличие жировых изменений в печени № 128 и быстрая смерть в этом случае особенно подтверждают эту точку зрения. Следовательно, минимальная смертельная доза, вероятно, превышает 0,2 грамма на килограмм для обычной морской свинки. Таким образом, дозы, использованные для испытаний на морских свинках №

№ 129, 130 и 131, можно считать минимальной смертельной дозой для этих животных. Следует также отметить, что макроскопическое исследование органов этих животных не выявило наличия серьезных повреждений. На то, что минимальная токсическая доза, вероятно, намного меньше 0,28 грамма на килограмм, указывают эксперименты на морских свинках № № 135 и 134, в которых 0,15 грамма кофеина на килограмм вызывали легкие симптомы в течение двух-трех часов. Однако оба они, а также № 137 умерли через четыре-шесть дней после введения препарата. Как уже указывалось, кофеин может быть фактором отсроченной смерти морских свинок, которые получали его в умеренных дозах. То, что это предположение может быть справедливо и для морских свинок № 134, 135 и 137, действительно, становится вероятным из наблюдения, что после умеренного приема кофеина симптомы могут сохраняться у морской свинки в течение примерно 24 часов, а также из того факта, что выделение мочи у этих животных было очень скудным, как показано в предыдущем отчете об экспериментах; это означает медленное выведение кофеина и продуктов его разложения. Вполне возможно, что присутствие токсичного количества кофеина в организме в течение значительного периода времени вызовет изменения, которые в конечном итоге приведут к смерти животного, или что болезненные процессы запускаются комбинированным действием кофеина и какого-либо ранее существовавшего яда. Однако, поскольку некоторые морские свинки пережили указанные дозы, более вероятно, что такие изменения были вызваны кофеином в присутствии ранее существовавшего яда. Гибель этих свиней, а также № 137 несколько дней спустя, трудно объяснить какой-либо другой теорией, кроме предложенной. Если бы не тот факт, что контрольные животные, то есть животные из той же партии, которые не получали кофеин, выжили после всех экспериментальных животных, измененные условия окружающей среды или несчастный случай могли бы считаться причиной смерти морских свинок из последней серии.

Таблица 6.—Подкожные инъекции морским свинкам.

СЕРИЯ А.							
Количество свиней.	Вес. Грамм	Количество кофеина на килограмм Мг.	Появление симптома в течение	продолжительности жизни.	Диета.	Месяц.	Замечания.
18	500	0,300	2 минуты	2 часа 40 минут	Морковь	Мартовская	самка.
15	548	.290		30 минут	Овсяные хлопья	до.	До.
14	442	.360	15 минут	до.	до.	До.	СЕРИЯ В.
497	0,200	2 часа 20 минут	3 часа 30 минут	20	Овес	апрель	Самка.

38	570	.210	25 минут	2 часа 15 минут	Морков ь	Февраль	Самка.
37	820	.200	1 час 25 минут	Менее 18 часов	Морков ь и овес.	делать.	Делать.
13	618	.194	25 часов		Овес	Март	Самка.
36	850	.200	1 час 30 минут	18 часов	Морков ь и овсянк а.	Февральск ий	самец.
СЕРИЯ С.							
66	510	0.200	Нет	5-дневного	овса	Октябрь	Самец.
65	510	.200	до.	Выжил	до.	до.	до.
60	320	.219	1 час 15 минут	В течение 18 часов	до.	до.	Самка.
57	350	.200	до.	Около 2 ½ дней	делать.	делать.	Делать.
68	785	.200	25 минут	меньше, чем 22 часа	делать.	делать.	Мужчина.
69	585	.200	20 минут	9 дней	делать.	делать.	Делать.
61	330	.240	1 час 30 минут	меньше, чем за 24 часа	сделат ь.	делать.	Женщин ы.
62	335	.238	1 час	сделаем.	делать.	делать.	Делать.
70	545	.238	50 минут	около 2 дней	делать.	делать.	Мужчина.
71	540	.240	45 минут	делать.	делать.	делать.	Делать.
72	560	.232	35 минут	около 3 дней	сделаю	делать.	Делать.
Серия д.							
49	510	0.160	1 час 40 минут	меньше, чем 18 часов	овес	марта	мужчина.
40	630	.158		менее чем за 2 дня	овес и морков ь.	Февральск ий	год.
45	435	.160	Ни одна	не	Овсян ые хлопья	,	Женский.
39	820	.150		2 дня	Овсянк а и морков ь.	„Февраль	Мужчина.
41	660	.150		Выжил	до.	до.	

46	470	.170	1 час 20 минут	до.	Овес (?)	Мартовский	Женский.
----	-----	------	----------------	-----	----------	------------	----------

СЕРИЯ Е.

19	556	0,100		Уцелевшего	овса	апрель
42	490	.120	Нет	.	делать.	делать.
Февраль	43	430	.116	делать.	делать.	44
535	.112	делать.	делать.	делать.	97	330
.100	делат ь.	делать.	делать.	делать.	.	Ноябрь
98	520	.100	делать.	Примерно через 3 дня	Морков ь	делать.

СЕРИЯ А.

Количество свиней.	Вес. граммах.	Кофеин на килограмм Мг.	Появление симптомов в	
18		500	0,300	2 минуты
15		548	.290	
14		442	.360	15 минут
Количество свиней.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.
18	2 часов 40 минут	Морковь	марта	женщины.
15	30 минут	овса	делать.	Делать.
14	обойтись.	делать.	делать.	Делать.

Серия Б.

количество свиней.	Вес. граммах.	Кофеин на килограмм Мг.	Появление симптомов в	
20		497	0,200	2 часа 20 минут
38		570	.210	25 минут
37		820	.200	1 час 25 минут
13		618	.194	25 часов
36		850	.200	1 час 30 минут
Количество свиней.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.
20	3 часа 30 минут	Овса	Апрель	Самка.
38	2 часа 15 минут	Моркови	февраль	Самка.
37	Менее 18 часов	Моркови и овса.	делать.	Делать.

13		Овса	Март	Самка.
36	18 часов	моркови и овса.	Февраль	Самец.

СЕРИЯ С.

Количество свиней.	Вес. <i>граммах.</i>	Кофеин на килограмм <i>Мг.</i>	Проявление симптомов в
66	510	0.200	Нет
65	510	.200	делай.
60	320	.219	1 час 15 минут
57	350	.200	прием.
68	785	.200	25 минут
69	585	.200	20 минут
61	330	.240	1 час 30 минут
62	335	.238	1 час
70	545	.238	50 минут
71	540	.240	45 минут
72	560	.232	35 минут

Количество свиней.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.
66	5 дней	овес	октября	мужчина.
65	выжил	делать.	делать.	делать.
60	в течение 18 часов	сделать.	делать.	Женщины.
57	около 2 ½ дней	делать.	делать.	Делать.
68	меньше, чем 22 часа	делать.	делать.	Мужчина.
69	9 дней	делать.	делать.	Делать.
61	меньше, чем за 24 часа	сделать.	делать.	Женщины.
62	у.	делать.	делать.	Делать.
70	около 2 дней	делать.	делать.	Мужчина.
71	делать.	делать.	делать.	Делать.
72	около 3 дней	сделаю.	делать.	Делать.

Серия Д.

количество свиней.	Вес. <i>граммах.</i>	Кофеин на килограмм <i>Мг.</i>	Появление симптомов в
49	510	0,160	1 час 40 минут

	40	630	.158		
	45	435	.160	Нет	
	39	820	.150		
	41	660	.150		
	46	470	.170	1 час 20 минут	
Количество свиной.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.	
	49	Менее 18 часов	Марша овса	самца.	
	40	Менее 2 дней	Овса и моркови.	Февраль	Делаю.
	45	Пережитых	овсяных	Мартовских	самок.
	39	2 дня	овса и моркови.	Февральский	мужчина.
	41	выжил	до.	до.	
	46	до.	Овес (?)	Мартовский	Женский.
СЕРИЯ Е.					
Количество свиной.	Вес.	Кофеин на килограмм	Проявление симптомов в		
	граммах.	Мг.			
	19	556	0,100		
	42	490	.120	Нет	
	43	430	.116	есть.	
	44	535	.112	есть.	
	97	330	.100	есть.	
	98	520	.100	есть.	
Количество свиной.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.	
	19	Пережитых	овсянок	апрель	
	42	до.	до.	Февраль	
	43	до.	до.	44	
	до.	до.	97	до.	
	Ноябрь	98	Около 3 дней до	моркови	
	.	до.	до.	до.до.	

Таблица 7.—Инъекция в брюшную полость; морские свинки.

СЕРИЯ А.

Количество свиной.	Вес.	Количество кофеина на килограмм	Появление симптома в течение	продолжительности жизни.	Диета.	Месяц.	Замечания.
	Граммы.	Мг.					
41	700	0,130	2 часа 15 минут	22 часа	Овса	В	Самец.
49	370	.135	2 часа	Выжил	дела й.	делай .	Делай.
47	550	.127	1 час	делай.	дела й.	Марш	Женский .
50	290	.138	2 часа	делай.	до.	Апрель	Делай.
СЕРИЯ В.							
51	415	0,144	Ни один	не	из	в	Женский .
52	450	.155	делай.	делай.	до.	делай .	Самец.
53	490	.163	до.	до.	дела й.	делай .	Делай.
СЕРИЯ С.							
59	375	0.200	в	октябре	.	Октябрь	Серый и белый.
58	380	.200	10 минут	делай.	дела й.	делай .	
делай.	56	440	.200	15 минут	14 дней	делай .	Мужчина .
55	690	.188	1 час	3 часа 30 минут	дела й.	делай .	
СЕРИЯ D.							
67	330	0,240	5 минут	30 минут	Овес	Октябрь	Мужчина .
63	340	.235		Выжил	до.	до.	До.
64	305	.250	25 минут	4 часа 40 минут	до.	до.	Женщина .

СЕРИЯ А.

Количество свиной.	Вес.	Кофеин на килограмм	Появление симптома
--------------------	------	---------------------	--------------------

		мм	в в	
	граммах.	Мг.		
41	700	0,130	2 часа 15 минут	
49	370	.135	2 часа	
47	550	.127	1 час	
50	290	.138	2 часа	
Количество свиней.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Замечания.
41	22 часа	Овса	апрель	Самец.
49	выживших	до.	до.	До.
47	до.	до.	Март	Самка.
50	до.	до.	Апрель	До.

СЕРИЯ В.

Количество свиней.	Вес.	Кофеин на килограмм	Проявление симптома	
	граммах.	мг.	в в	
51	415	0.144	Нет	
52	450	.155	делай.	
53	490	.163	делай.	
Количество свиней.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.
51	Уцелевший	овес	Октябрь	Самка.
52	до.	до.	до.	Самец.
53	до.	до.	до.	СЕРИЯ С.

Количество свиней.

.	Вес.	Кофеин на килограмм	Появление симптома
	граммах.	Мг.	в в
59	375	0,200	15 минут
58	380	.200	10 минут
56	440	.200	15 минут
55	690	.188	1 час

Количество свиней.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.
59	Уцелевших	овсянок	октябрьского	серого и белого цвета.
58	ду.	ду.	ду.	
СЕРИЯ D.				
56	14 дней	ду.	ду.	Самец.
55	3 часа 30 минут	ду.	ду.	Ду.
СЕРИЯ D.				

Количество свиней.	Вес.	Кофеин на килограмм	Проявление симптома
	граммах.	Мг.	в в
67	330	0,240	за
63	340	.235	
64	305	.250	За

Количество свиней.	„Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Замечания.
67	Овсянок за	октябрь	Самец.	63
Выживших	до.	до.	До.	64
4 часа 40 минут	до.	до.	Самка.	.

Таблица 8.—Кофеин через рот; морские свинки.

СЕРИЯ А.				
Количество свиней.	Вес.	Кофеина на килограмм	появление симптомов в	
	граммы.	Мг.		
129		855	0.280	40 минут
130		800	.300	30 минут
131		860	.280	20 минут
135		955	.150	1 час 50 минут
134		740	.160	3 часа
¹ 137		925	.150	50 минут

¹ 136	1,000	.150	делать.
126	980	.200	20 минут
127	760	.200	1 часа
128	1,075	.200	3 часа

количество свиной.	Продолжительность жизни.	Диета.	Месяц.	Примечания.
129	Менее 8 часов	сена и овса	Июньский	самец.
130	Менее 18 часов	делай.	делай.	131
делай.	делай.	Делай.	135	6 дней
делай.	делай.	134	4 дня	делай.
делай.	1	137	6 дней	делай.
делай. Делай.	1	137	1	Делай.
¹	Выжил	ду.	ду.	Ду.
126	27 часов	ду.	ду.	Ду.
Ду.	Ду.	ду.	ду.	ду.
ду.	ду.	ду.	ду.	ду.ду. ду.

¹ Подкожная инъекция для сравнения.

СЕРИЯ А.

Количество свиной.	Вес.	Количество кофеина на килограмм	Появление симптомов в течение	продолжительности жизни.	Диета.	Месяц.	Замечания.
	Грам м.	Мг.					
129	855	0,280	40 минут	Менее 8 часов	Сено и овес	Июньский	самец.
130	800	.300	30 минут	Менее 18 часов	дела й.	делай.	131
860	.280	20 минут	делай.	делай.	Дела й.	135	955
.150	1 час 50	минут	..	6 дней	дела й.	делай.	134
740	.160	3 часа	4 дня	делай.	дела й.	1	137
⁹²⁵ .150	50 мину	6 дней	делай.	делай.	1	136	1000

150	делай	Выж ил	.	делай.	Делай.	Дела й.	Делай.	Делай.
	Делай.	Дела й.	Делай.	Делай.....	27 часов	дела й.	делай.	делай.
	127	760	.200	1 час	28 часов	дела й.	делай.	Делай.
	128	1,075	.200	3 часа	7 часов	дела й.	делай.	Делай.

¹ Подкожная инъекция для сравнения.

Краткие сведения.

Обзор результатов, полученных в экспериментах на морских свинках, показывает, что способ введения кофеина оказывает незначительное влияние на его токсичность. При тщательном анализе будет замечено, что скорость всасывания после приема кофеина перорально, подкожно или внутривенно примерно одинакова на момент появления симптомов. Сохранение симптомов интоксикации кофеином, наблюдаемых в этих экспериментах в течение 24 часов после введения, указывает на медленное выведение, чего можно было ожидать, поскольку у морских свинок выделялось мало мочи, а кофеин не является мочегонным средством для этих животных. Длительное присутствие кофеина в организме, вероятно, оказывает вредное влияние или последствие, что может объяснять отсроченную гибель некоторых животных через много дней после введения однократной дозы кофеина. Среди факторов, которые, несомненно, влияют на токсичность, следует учитывать сезонность, в то время как наличие патологического состояния, несомненно, приводит к снижению резистентности морской свинки к кофеину. Диета никак не влияла на токсичность разовой дозы кофеина.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА КОШКАХ.

Эти эксперименты проводились на хорошо откормленных животных, за которыми наблюдали в течение нескольких дней, прежде чем были проведены тесты с кофеином. Рацион состоял исключительно из мяса. В некоторых случаях перед введением кофеина анализировали мочу на альбумин и сахар. При обнаружении большого количества альбумина анализы с кофеином не проводились. Можно отметить, что сахар никогда не обнаруживался у кошек до введения кофеина, но в некоторых случаях после его введения было обнаружено значительное его количество. Проводились исследования с использованием различных способов введения: путем подкожной инъекции, внутривенно или перорально. Внимание было также направлено на устойчивость к кофеину у молодых кошек, с этой целью было проведено несколько экспериментов на котятах.

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ.

Рост заявил, что кофеин выводится с мочой в неизменном виде после его поступления в организм и что обнаруженные количества варьировали у разных видов животных. У кролика элиминированное количество составило около 21 процента; у собаки - около 8 процентов; а у

кошки - несколько менее 2,5 процентов. Таким образом, может показаться, что кошка разлагает кофеин легче, чем кролик или собака; следовательно, ее сопротивляемость должна быть выше, чем у других животных. Соответственно, в предварительных экспериментах (серия А) использовались умеренно большие дозы, но полученные результаты, как показано в протоколах, показали, что кофеин полностью так же токсичен для кошки, как и для кролика или собаки. Затем дозы были уменьшены, и были проведены эксперименты, чтобы установить наименьшую токсичную, а также наименьшую смертельную дозу.

Серия А.

В этих экспериментах вводили три дециграмма кофеина на килограмм. Результаты приведены в следующих протоколах:

Кот 4. Черно-белый. Вес 1440 грамм.

26 мая: 10.05 утра, подкожно введено 22 куб. см 2% кофеина (0,3 грамма на килограмм); 11.10 утра, обильное слюноотделение, кошка раздражительна, присутствует скованность мышц, но столбняка нет; 11.45 утра, кошка беспокойна, судороги, приступы непродолжительны, паралича после судорог не наблюдается, зрачки расширены; 4.45 вечера, кошка спокойна, присутствует легкий паралич.

27 мая: Кошка выдохлась.

28 мая: Найден мертвым.

Кот 5. Черно-белый кобель. Вес 1396 грамм.

3 июня: 10 утра 21 куб. см 2-процентного кофеина (0,3 грамма на килограмм), введенного подкожно; в 12 часов дня найден мертвым.

Несмотря на значительную разницу в продолжительности жизни после инъекции одной и той же дозы кофеина на килограмм веса, конечный результат был одинаковым, поскольку обе кошки умерли от воздействия препарата. Одно умерло в течение 2 часов, а другое прожило более 30 часов после его введения. Следовательно, три дециграмма кофеина на килограмм, безусловно, смертельны для этих животных. Тесты, проведенные с меньшими дозами, показаны в следующих экспериментах:

Серия В.

В этих экспериментах использованные дозы варьировались от 0,20 до 0,25 грамма кофеина на килограмм.

Кошка 3. Черно-белая сука. Вес 2,854 грамма. Упитанная.

4 июня: 10.30 утра, 35 куб. см 2-процентного кофеина (0,25 грамма на килограмм) введено подкожно; в 11 утра найден мертвым.

Кошка 6. Черно-белая. Вес 1645 грамм.

3 июня: 20 куб. см 2-процентного кофеина (0,243 грамма на килограмм), введенного подкожно в 3 часа дня, через несколько минут кошка стала очень раздражительной; примерно к 4 часам рефлексы значительно усилились; к 5 часам кошка парализована.

4 июня: Кот найден мертвым.

Кошка 8. Вес 1735 грамм.

7 октября: 4 часа дня, 22 куб. см 2-процентного кофеина (0,25 грамма на килограмм) введено подкожно в спину; 4: 30 вечера, кошка раздражительная, обильное слюноотделение, судороги; умерла в 5: 30 вечера; мочи после введения кофеина не выделялось.

Кошка 9. Вес, 1960 грамм.

7 октября: 3.45, 25 куб. см 2-процентного кофеина (0,25 грамма на килограмм) введено подкожно в спину; 4.45, кошка очень раздражительна, повторные приступы судорог, обильное слюноотделение; умерла в 5.30; кошка не мочилась после инъекции кофеина.

Кошка 12. Полосатый котенок. Вес 1185 грамм.

9 октября: Анализ мочи, ни альбумина, ни сахара; в 1.45 ч. л. введено 12 куб. см 2% кофеина; в 5 ч.л. кошка жива, никаких симптомов, кроме слюнотечения и общей раздражительности.

10 октября: 10.30 утра, найден мертвым. Собрано около 15 куб. см мочи, но исследование не проводилось.

Кот 14. Черный. Вес - 1855 грамм.

8 октября: 1.40 пополудни, 18,5 куб. см 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 3 часа пополудни кошка стала беспокойной примерно через 10 минут после введения кофеина; постоянно плакала и двигалась по клетке, судорог нет, кошка помочилась около 15 куб. см, кошка испражнилась.

9 октября, 9 утра, кошка найдена мертвой в клетке. В моче было обнаружено очень сильное снижение концентрации раствора Фелинга (намного больше, чем было получено из мочи кроликов); в 20 кубических сантиметрах проанализированной мочи содержалось 4,65% сахара.*Вскрытие:* Легкие сильно перегружены; печень с выраженной жировой инфильтрацией и дегенерацией; селезенка в норме; почки бледные и анемичные; кишечник в норме; желудок в норме.

Кот 15. Полосатый. Вес 2145 грамм.

8 октября: 2 часа дня, подкожно введено 22 куб. см (0,2 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина; 2.30 часа дня, кошка раздражительная, беспокойная, пытается выбраться из клетки, постоянно плачет; 2.40, судороги длятся около двух минут, затем кошка приподнялась и попыталась выбраться из клетки, слюноотделения нет, кошка помочилась около 10 куб. см и испражнилась.

9 октября: 9 утра, кошка найдена мертвой в клетке, около 10 куб. см мочи содержали огромное количество сахара.*Вскрытие:* Легкие сильно перегружены; печень показала выраженную

жировую дистрофию; селезенка в норме; почки слегка бледные и анемичные; кишечник слегка перегружен; желудок в норме.

Кот 19. Белый. Вес - 1100 грамм.

20 октября: 13 кубиков 2-процентного кофеина (0,236 грамма на килограмм). Примерно через 15 минут кошка стала раздражительной, рефлексы усилились, постоянный плач, скованность конечностей, присутствовала диарея; в 4: 30 вечера - скованность мышц, координация сильно нарушена, ходила с большим трудом; в 4: 30 вечера - новых симптомов нет, постоянный плач продолжался.

21 октября: Найден мертвым.

Кошка 20. Белый котенок. Вес 790 грамм.

20 октября: 11.35 утра, подкожно введено 10 куб. см 2% кофеина (0,25 грамма на килограмм); в 12 часов дня - судороги с последующим параличом; в 1.30 ночи - все еще дышит, по-видимому, в коматозном состоянии, лежит на боку, одышка, обильное слюноотделение; в 4 часа ночи - судороги и смерть.

Результаты экспериментов серии В показывают, что доза даже 0,2 кофеина на килограмм очень токсична для кошки. Симптомы появились у одного животного через 40 минут после инъекции кофеина. Некоторые из них были найдены мертвыми через 18 часов после инъекции, что означает, что продолжительность жизни, вероятно, была намного меньше, поскольку имелись свидетельства того, что они были мертвы в течение некоторого времени. Смерть наступила довольно скоро после введения больших доз. Кошка № 3 умерла через 30 минут после приема кофеина. Поэтому количества, использованные в этих экспериментах, нельзя рассматривать как минимальные смертельные дозы. Затем были опробованы меньшие дозы, как показано в экспериментах следующей серии.

Серия С.

Эксперименты проводились на пяти кошках, которые получали от 140 до 155 мг на килограмм следующим образом:

Кошка 24. Полосатая. Вес 1300 грамм.

25 октября: 10 утра, 50 куб. см мочи, умеренное количество альбумина — без сахара; 10 куб. см кофеина вводят подкожно в 12 часов дня; 12.30, раздражительный, постоянно плачет, аппетита нет; 4 часа дня, судорог нет, но постоянный плач.

27 октября: Кэт была еще жива.

Кошка 17. Вес 2620 грамм.

12 октября: 9.30 утра, собрано 65 куб. см мочи; присутствует более следа альбумина, раствор Фелинга не уменьшен; в 3 часа дня подкожно введено 20 куб. см 2% кофеина (150 мг на килограмм); в 3 часа 15 минут раздражительный и беспокойный.

13 октября: 9 утра, собрано около 15 куб. см мочи, отмечено снижение концентрации раствора Фелинга; тест на озазон также положительный.

Кошка 23 года. Черно-белая. Вес 1645 грамм.

25 октября: 10 утра, собрано 140 куб. см мочи (с 23 октября), присутствует небольшое количество альбумина, сахара нет.

27 октября: 9 утра, отсутствие альбумина; отсутствие сахара в моче; 11.50 утра, подкожное введение 12,5 куб. см кофеина (0,15 грамма на килограмм); 1 час дня, судороги и смерть.

Кот 7. Полосатый котенок. Вес 1285 грамм.

11 октября: Собрана моча, ни альбумина, ни сахара; 9.50 утра, 10 куб. см 2% кофеина введено подкожно в спину; 10.10, сильные судороги продолжительностью около 30 секунд; 10.20, судороги меньшей продолжительности; 10.30 судороги; 10.35, судороги продолжительностью несколько секунд; моча вышла около 10.20, содержала умеренное количество альбумина, но количество раствора Фелинга не уменьшилось; 10.45, обильное слюноотделение и паралич; умер около 10.50.

Кот 39. Желтый. Вес - 2285 грамм.

13 апреля: 2.40 пополудни, 16 куб. см 2-процентного кофеина (0,14 грамма на килограмм) введено подкожно в спину; в 3.45 пополудни кошка умерла.

Из пяти экспериментов этой серии трое умерли после доз 140, 150 и 155 мг на килограмм. У двух других были симптомы токсичности, но они пережили дозу в 150 мг на килограмм, что указывало на то, что, вероятно, была достигнута минимальная смертельная доза. Чтобы проверить это предположение, вводили меньшие дозы, как показано в следующих экспериментах.

Серия D.

В этой серии экспериментов использовали десять кошек, и вводимые дозы варьировались от 103 до 139 мг на килограмм. Результаты, приведенные в прилагаемой таблице ([стр.58](#)), указывают на то, что от 120 до 140 мг кофеина на килограмм веса в некоторых случаях могут вызывать легкие симптомы. Таким образом, можно с уверенностью сделать вывод, что 150 мг на килограмм - это примерно минимальная смертельная доза для кошки при подкожном введении препарата. Однако в следующих экспериментах показано, что меньшие дозы ни в коем случае нельзя считать всегда безопасными.

Серия E.

Кошка 43. Вес 3225 грамм. [\[D\]](#)

14 сентября: 10.20 утра, 20 куб. см 2-процентного кофеина (0,124 грамма на килограмм) введено в спину; 11 утра, столбняк и смерть. *Вскрытие:* Легкие перегружены; печень перегружена и показала геморрагические пятна в капсулах и жировую дистрофию; почки слегка перегружены; другие органы в норме.

Кошка 48. Черная сука. Вес 3050 грамм.

14 сентября: 18 куб. см 2-процентного кофеина (0,118 грамма на килограмм), введенного подкожно в спину; 10.30 утра, сильные конвульсии и смерть. *Вскрытие*: Легкие закупорены пятнами с многочисленными петехиями; печень закупорена; селезенка закупорена; другие органы в норме.

Снижение резистентности к кофеину кошек № 43 и 48 может быть связано с патологическими изменениями, обнаруженными при вскрытии, поскольку отсутствуют доказательства того, что токсичность лекарств может сильно изменяться в патологических условиях. Хант⁴⁰ показал, что резистентность к ацетонитрилу значительно снижается при хроническом алкоголизме. Это, по-видимому, верно и в отношении других лекарств в ненормальных условиях. При отравлении свинцом требуются меньшие дозы атропина⁷⁸, чем при нормальных условиях, для получения тех же результатов. В этой связи интересен следующий эксперимент, поскольку в этом случае гораздо меньшая доза, чем была введена в экспериментах № 43 и 48, вызвала типичные симптомы отравления кофеином и оказалась смертельной.

Кот 47 лет, черно-белый кобель. Вес 4220 грамм.

15 сентября: Получил подкожно 18 куб. см 2-процентного кофеина (0,084 грамма на килограмм); никаких симптомов не наблюдалось в течение примерно шести часов.

16 сентября: Симптомов нет.

17 сентября: вес 4250 граммов; введено 18 куб. см 2% кофеина (0,084 грамма на килограмм); столбняк и смерть через два часа. *Вскрытие*: Тяжелая геморрагическая пневмония; почки бледные, другие органы в норме.

Поскольку две контрольные группы пережили прием одинаковой дозы пропорционально массе тела животного без проявления каких-либо симптомов, оправдано предположение, что более низкая резистентность к кофеину была обусловлена наличием пневмонии, что дает дополнительную поддержку мнению о том, что токсичность кофеина может усиливаться при заболевании.

ИНЪЕКЦИЯ В БРЮШНУЮ ПОЛОСТЬ.

Эти эксперименты проводились на взрослых и молодых испытуемых. Как и в предыдущих экспериментах, использовались дозы разного размера. Сначала была опробована доза 0,2 грамма на килограмм, а затем постепенно снижена до 0,1 грамма на килограмм.

Кот 10. Женский. Вес 2970 грамм.

9 октября 1909 г.: 1.30 пополудни, в брюшную полость введено 30 куб. см 2% кофеина (0,2 грамма на килограмм); анализ мочи на альбумин и сахар отрицательный; кошка найдена мертвой в 2.30 пополудни. Мочи в мочевом пузыре нет.

Кошка 16. Черная сука. Вес 2420 грамм.

9 октября 1910 г.: Анализ мочи на альбумин и сахар отрицательный; в 2.30 пополудни в брюшную полость введено 22 куб. см 2% кофеина (0,183 грамма на килограмм); в 3 часа дня найден мертвым

Кошка 99. Упитанная серая самка. Вес 3 кг.

22 Июня 1911 г.: 3.40 пополудни, в брюшную полость введено 15 куб. см 2% кофеина; слюнотечение и выраженная раздражительность в течение часа после инъекции.

24 Июня: Жив, аппетит хороший.

Кот 98. Упитанный черный кобель. Вес 4100 грамм.

22 июня: 3.45 пополудни, в брюшную полость введено 20,5 куб. см 2% кофеина (0,1 грамма на килограмм); сильное раздражение через несколько минут после инъекции, других симптомов нет.

24 июня: Симптомов нет, аппетит хороший.

Кошка 93. Черно-белая. Вес 1450 грамм.

22 июня: 3 часа дня, 30 куб. см 2-процентного кофеина (0,137 грамма на килограмм) введено в брюшную полость; слюноотделение, других симптомов нет; под наблюдением до 6 часов вечера.

23 июня: 9 утра, мочи нет, у кошки нет симптомов.

24 июня: 9 утра, симптомов нет, принимал пищу как обычно.

Кошка 87. Упитанная белая сука. Вес 2615 грамм.

23 июня: 2.45 пополудни, 19 куб. см 2-процентного кофеина (0,145 грамма на килограмм) введено в брюшную полость; стал раздражительным и беспокойным.

24 июня: 9 утра, симптомов нет, принимал пищу как обычно.

Кот 97. Серый. Возраст 3 месяца. Вес 500 грамм. Диетический, мясной.

24 июня: в 2.25 утра в брюшную полость введено 5 куб. см 2% кофеина (0,2 грамма на килограмм); в 4 часа дня симптомов нет.

29 июня: Умер.

Кот 96. Серо-белый. Возраст 3 месяца. Вес 575 грамм. Диетический, мясной.

24 июня: 2.20 пополудни, в брюшную полость введено 4 куб. см 2% кофеина (0,139 грамма на килограмм); в 3.55 пополудни симптомов нет.

30 июня: Умер.

Кот 95. Черный. Возраст около 3 месяцев. Вес 860 грамм. Диетический, мясной.

24 июня: 10.15 утра, в брюшную полость введено 8,6 куб. см 2% кофеина, слюноотделение сразу после инъекции; в 10.25 - судороги и паралич; умер в 10.45 утра. *Вскрытие:* Макроскопическое исследование органов, результат отрицательный.

Кот 94. Черно-белый. Вес 790 грамм. Возраст около 3 месяцев. Диетический, мясной.

24 июня: 10 утра, в брюшную полость введено 8 куб. см 2% кофеина; 4 часа дня с момента инъекции находится под постоянным наблюдением, кошка очень раздражительна, дыхание учащенное, присутствует диарея.

Изучение приведенных выше протоколов показывает, что доза в 2 дециграмма на килограмм была смертельной в течение одного часа для одной кошки и что несколько меньшая доза убила другую особь в течение 30 минут. Количества менее 0,15 грамма на килограмм было достаточно, чтобы вызвать легкие симптомы, такие как повышенная раздражительность и слюноотделение, которые исчезли в течение нескольких часов. Ни в одном случае эффекты не были заметны на следующий день. Эксперименты на молодых котят особенно интересны, поскольку они, вопреки ожиданиям, оказались значительно более устойчивыми, чем взрослые особи. Смерть № 97 и 96 в течение пяти и шести дней, соответственно, не может быть отнесена на счет кофеина, поскольку некоторые из контрольных животных также умерли. Более того, в этой связи следует отметить, что у трех из четырех маленьких котят не появилось никаких симптомов после введения дозы, которая быстро стала смертельной для взрослых кошек. Быстрая смерть № 95 после той же дозы составляет исключение, которое не может быть объяснено, поскольку макроскопическое исследование при вскрытии оказалось отрицательным.

ПРИЕМ ВНУТРЬ.

Сначала давали два дециграмма на килограмм, но было обнаружено, что это количество, несомненно, смертельно. Поэтому дозу снизили до 0,125 грамма на килограмм. Во всех этих экспериментах кофеин вводился с помощью мягкого резинового катетера, надетого на стержень воронки, которая служила желудочным зондом. На протяжении всех этих тестов использовался 2%-ный водный раствор, за исключением одного случая, когда кофеин давали смешанным с пищей.

Кошка 92. Черно-белая сука. Вес 1750 грамм.

10 июня: 12.05, 14 куб. см 2-процентного кофеина (0,16 грамма на килограмм), введено через рот; кошка вела себя тихо, когда ее привязывали к держателю, лишь немного сопротивлялась, когда трубку вводили в желудок; 12.30, кошку вырвало, других симптомов нет.

13 Июня: Состояние хорошее, аппетит хороший.

Кошка 87. Белая сука. Вес 2620 грамм. Диетическая, мясная.

5 июня: 2.15 часов ночи, 20 куб. см 2-процентного раствора кофеина (0,15 грамма на килограмм), вводимого перорально через желудочный зонд; 2.30 часа дня, кошка раздражена, но других симптомов нет; 5 часов вечера, состояние примерно такое же, за исключением того, что она стала более раздражительной и показала некоторую скованность конечностей.

13 Июня: Жив и в хорошем состоянии, аппетит хороший, не раздражительный.

Кошка 91. Белая сука. Вес 3050 грамм.

10 июня: 12 часов дня, 23 куб. см (0,15 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина, введенного через рот, кошка яростно сопротивлялась; 1.30 - слюноотделение; 1.40 - судороги; умерла в 2 часа дня. *Вскрытие*: закупорка легких, печени и селезенки; сердечные сосуды повреждены; другие органы в норме.

Кошка 88. Черно-белая сука. Вес 3260 грамм. Диетическая, мясная.

5 июня: 2.20 пополудни, 25 мл 2-процентного кофеина (0,15 грамма на килограмм) внутрь; в 2.45 пополудни кошка раздражительна, других симптомов нет (кошку не рвало после введения кофеина); в 4 часа пополудни кошка найдена мертвой. *Вскрытие*: Печень сильно перегружена; сердце сжалось; тело на момент вскрытия было еще теплым.

Кошка 90. Бело-желтая сука. Вес 2685 грамм. Диетическая, мясная.

5 июня: 3.15 пополудни, 27 мл 2-процентного кофеина (0,2 грамма на килограмм), введенного перорально через желудочный зонд, примерно через полчаса кошка стала раздражительной и у нее началось слюноотделение; в 4.30 пополудни слюноотделение стало более выраженным, одышка была хорошо развита, кошка была довольно беспокойной и у нее был тремор; в 5 часов пополудни короткие спазмы задних конечностей, но большую часть времени она спокойно лежала в клетке; в 5.20 пополудни кратковременные конвульсии и смерть, мышечное расслабление последовало сразу после судорог, рвоты не было, после введения кофеина наблюдалась диарея, и кошка выделила около 10 куб. см мочи.

6 июня, 9 утра, найден мертвым.

Кошка 89. Бело-черная сука. Вес 2860 грамм. Диетическая, мясная.

5 июня: 3.15 пополудни, 28,6 куб. см (0,2 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина введено внутрь через желудочный зонд, рвоты и каких-либо других симптомов не наблюдалось; в 3.30 обнаружен мертвым. *Вскрытие*: Органы в норме; печень перегружена.

Кошка 82. Серая сука. 3 марта, вес 2450 грамм; 6 июня, вес 2750 грамм. Диета, 150 грамм мяса в день.

7 Июня: Получил 0,4125 грамма кофеина в 150 граммах мяса, не ел.

8 июня: Получил 0,4125 грамма кофеина в 150 граммах мяса, отказался от еды.

9 Июня: Дали 150 граммов мяса без кофеина, съели все.

10 июня: Еда не выдается.

11 июня: Еда не выдавалась.

12 Июня: Получил 0,4125 грамма кофеина в 150 граммах мяса (150 мг на килограмм), съел все.

13 июня: Найден мертвым. *Вскрытие*: закупорка легких, печени; другие органы, по-видимому, в норме.

Кошка 100. Серая сука. Вес 2740 грамм. Диетическая, мясная.

17 июля: в 3 часа дня, 17 куб. см 2-процентного кофеина (124 мг на килограмм), введенного внутрь через желудочный зонд в 3.20; в 5 часов вечера, очень раздражительный, но других симптомов нет.

18 июля: Весь день находился под наблюдением, никаких симптомов.

Кошка 93. Черно-белая сука. Вес 1640 грамм.

17 июля: 3.30 пополудни, 10 кубиков (0,125 грамма на килограмм) 2-процентного кофеина вводятся внутрь через желудочный зонд.

18 июля: Весь день находился под наблюдением, никаких симптомов.

Из результатов экспериментов этой серии следует, что 0,15 грамма кофеина на килограмм может привести к летальному исходу в течение нескольких часов после его приема, даже если препарат смешать с умеренным количеством мяса. Эксперименты 87 и 92, однако, показывают, что некоторые особи могут переносить это количество без каких-либо серьезных последствий, поскольку кошки находились под наблюдением в течение некоторого времени после приема кофеина, и ни у одной из них в течение этого времени не было замечено никаких нежелательных симптомов. Можно отметить, что кошку № 92 вырвало вскоре после того, как она получила кофеин. Следовательно, практически несомненно, что такое количество кофеина, пропорциональное весу животного, в подавляющем большинстве случаев приведет к летальному исходу, и, возможно, у меньшего процента особей он наверняка токсичен, если не ускользает от всасывания. Меньшие дозы могут вызывать раздражительность у некоторых людей, но симптомы, относящиеся к нервным симптомам мышц, отсутствовали, как в экспериментах № 93 и 100. Таким образом, минимальная смертельная доза кофеина для кошки при приеме внутрь составляет 0,15 грамма на килограмм.

Таблица 9.—Подкожные инъекции; кошки.

СЕРИЯ А.					
Номер.	Вес.	Кофеин на килограмм	Симптомы.	Продолжительность жизни.	
	Грамм.	Грамм.			
4	1440	0,30	65 минут	В течение 29 часов.	
5	1396	.30		Около 2 часов.	
СЕРИЯ В.					
3	2,854	0,25		30 минут.	
6	1,645	.243	Несколько минут	1 час 30 минут.	
8	1,735	.25	30 минут.	1 час.	
9	1960	.25	1 час	1 час 45 минут.	
12	1185	.20	3 часа	Менее 18 часов.	
14	1855	.20	1 час 20 минут	Делать.	
15	2,145	.20	40 минут.	Делать.	
19	1100	.236	15 минут	делать.	
20	790	.25		4 часов 30 минут.	
СЕРИЯ С.					
24	1300	0,153	1 час	Выжили.	
17	2620	.15	15 минут	.	
23	1645	.15		1 час 10 минут.	

7	1285	.155	20 минут	1 час.
9	2285	.14		65 минут.
СЕРИЯ D.				
13	730	0,139	Беспокойства	
21	1,165	.138	Нет	
25	965	.103	делаю.	
26	1,605	.125	делаю.	
27	1,625	.125	делаю.	
28	2,335	.128	делаю.	Получил 2 дозы: выжил.
40	2,710	.129	делаю.	Делай.
41	1,785	.123	делай.	Делай.
42	2,315	.112	делай.	Делай.
38	2,325	.120	Мягкий	Умер после второй дозы.
СЕРИЯ E.				
43	3,225	0,124		40 минут.
48	3,050	.118		Умерли вскоре после этого.
47	4220	.084		Выжили.
² 47	4250	.084		2 часа.

¹ Патологические состояния.

Через ² дня после первой инъекции.

Таблица 10.—*Инъекции в брюшную полость; кошкам.*

СЕРИЯ A.				
Номер.	Вес.	Кофеин на килограмм	Симптомы.	Продолжительность жизни.
	Грамм.	Грамм.		
Выжило	99	3000	0.100	легкой
форме.	98	4100	.100 ¹ делать.	1
Делать.	93	1450	.137	Очень легкой
формы.	87	2615	.145	делать.
Делать.	97	505	.200	Ни одного
за	575	.139	делай.	. дней.
95	860	.200	15 минут	30 минут.
94	790	.200	Диарея	сохранилась.
10	2970	.200		1 час.
16	2420	.183		30 минут.

¹ Через несколько минут.

Таблица 11.—Пероральное введение кофеина; кошкам.

СЕРИЯ А.					
Номер.	Вес. Грамм.	Кофеин на килограмм Грамм.	Симптомы.	Продолжительность жизни.	
91	3,050	0,15	1 час 40 минут	2 часа.	
88	3,260	.15		1 час 40 минут.	
92	1,750	.16	25 минут	.	
87	2,620	.15	3 часа	.	
90	2,685	.20	1 час 15 минут	Менее 18 часов.	
89	2,860	.20		75 минут.	
82	2,450	.15		Менее 24 часов.	
100	2,740	.124	1 час 40 минут	выжил.	
93	1640	.125		Сделал.	

Краткие сведения.

Показано, что токсичность кофеина для кошек при пероральном введении такая же, как и при подкожном, минимальные смертельные дозы в обоих случаях составляют 0,15 грамма на килограмм. При введении внутрибрюшинным путем кофеин, напротив, значительно менее токсичен. После введения 0,137 и 0,145 грамма кофеина на килограмм (№ 93 и 87) слюноотделение у одной кошки (№ 93) и раздражительность и скованность мышц у другой были единственными замеченными эффектами. На следующий день эти симптомы больше не наблюдались, и кошки казались совершенно нормальными. Эксперименты с большими дозами показывают, что минимальная смертельная доза при таком методе введения составляет около 0,2 грамма на килограмм.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА СОБАКАХ.

Эксперименты проводились на хорошо откормленных взрослых собаках и щенках, за которыми некоторое время наблюдали перед введением препарата. Для этих тестов использовались только те, у которых не было признаков патологии. Кофеин вводился внутрь в смеси с 10-20 граммами мяса или подкожно в 2%-ном водном растворе. Молодые животные получали кофеин, растворенный в молоке. Определение минимальных токсичных или смертельных доз при приеме препарата представляло значительные трудности, поскольку во многих случаях за приемом препарата непосредственно следовала рвота.

ПРИЕМ ВНУТРЬ.

Серия А.

Эффективная доза в этих экспериментах значительно варьировалась. Одна собака (№ 38) умерла после приема дозы 0,12 грамма кофеина на килограмм, в то время как некоторые испытуемые пережили дозы 0,2 и 0,23 грамма на килограмм. В 12 экспериментах, приведенных в таблице 12, стр. 62, можно заметить, что от 0,12 до 0,152 грамма на килограмм оказались смертельными для трех собак, в то время как трое других пережили те же дозы

пропорционально массе тела. Результаты были такими же и при больших дозах. В этой связи можно отметить, что в случае с пятью собаками, у которых была замечена рвота некоторое время в течение 24 часов после введения кофеина, выжили четверо, за исключением № 38. Большая токсичность кофеина в данном случае, по всей вероятности, обусловлена каким-либо болезненным процессом, на наличие которого указывала высокая температура у данного субъекта.

То, что рвота может предотвратить летальный исход после приема больших доз кофеина, стало еще более вероятным в результате эксперимента с собакой № 48, для которой при отсутствии рвоты доза в 0,2 грамма кофеина на килограмм оказалась смертельной. Исходя из этого предположения, расхождение в результатах, полученных в этой серии, может быть легко объяснено. Наименьшие дозы, которые оказались смертельными в этих экспериментах, составляли 0,145 и 0,152 грамма на килограмм. № 38, который умер от дозы 0,12 грамма на килограмм, может рассматриваться как исключение, поскольку этот субъект не был нормальным. Эксперименты с кофеином на собаках проводились в разное время в этой лаборатории, но не смогли показать, что меньшие дозы кофеина, даже когда после его приема не возникало рвоты, приводили к летальному исходу, хотя токсические эффекты наблюдались. Таким образом, обоснован вывод о том, что минимальная смертельная доза кофеина для нормальной собаки составляет около 0,15 грамма на килограмм при приеме внутрь.

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ.

Серия В.

Для более точного определения токсичности кофеина, особенно для сравнения с животными других видов, также использовался подкожный метод введения. Инъекции производились с помощью шприца емкостью 20 куб. см, содержимое которого вводилось в прилегающие участки. Результаты экспериментов на шести собаках показывают, что приблизительно от 150 до 160 мг на килограмм является минимальной смертельной дозой, поскольку такие дозы оказались смертельными для двух из трех животных, получавших это количество, в то время как трое других, получавших дозы от 143 до 160 мг на килограмм, выжили.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА ЩЕНКАХ.

Серия С.

В этих экспериментах изучалась устойчивость молодых растущих щенков к кофеину. Кофеин давали перорально всем испытуемым, за исключением одного, которому он вводился подкожно. Протоколы, лишь некоторые из которых приведены, и сведенные в таблицу данные экспериментов (стр. 62) показывают, что возраст животного оказывает решающее влияние на токсичность кофеина.

Собака 11. Вес 1260 грамм.

2 августа: В 10 часов утра через желудочный зонд введено 12,5 мл 2% кофеина; в 2 часа дня начались судороги, диарея, слюнотечение и скованность конечностей.

3 августа: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: Внутренние органы грудной клетки, по-видимому, в норме; желудок сильно раздут и заполнен белой творожистой массой и небольшим количеством жидкости; круглые черви в изобилии в желудке и тонком кишечнике; слизистая оболочка всего кишечника перегружена; содержимое нижних отделов кишечника перегружено; печень бледная; селезенка дряблая; почки перегружены.

Собака 10. Вес 1650 грамм.

26 июля: в 9.30 утра к предложенным 60 мл молока добавлено 29 мл 2%-ного кофеина, но она отказалась, и поэтому ее кормили через желудочный зонд; в 10.25 утра симптомов нет; в 11.30 утра - беспокойство, конечности негнущиеся, пост. конечности разведены в стороны, у собаки хорошо выраженные симптомы отравления кофеином; 12.10, симптомы более серьезные, конечности вытянуты и растопырены, лежит плашмя на животе так, что нос касается пола клетки; 12.40, найдена мертвой; была жива в 12.10. *Вскрытие*: В легких обнаружены геморрагические очаги во всех долях; сердце, по-видимому, в норме; печень жирная; желудок и кишечник заполнены круглыми червями; селезенка и почки, по-видимому, в норме.

Собака 9. Вес 3000 грамм.

25 июля: 350 мг кофеина на килограмм; в 5 часов утра, большую часть времени лежит, иногда ходит по кабинке; беспокойство присутствует, но не выражено; в 5: 30 вечера на полу кабинки замечена рвота, которая выглядела пенистой и слизистой; в рвотных массах не обнаружено частиц мяса, хотя их искали; иногда поскуливает.

26 июля: 9 утра, выглядит хорошо; никаких признаков действия кофеина, принятого накануне.

Собака 8. Желтая сука. Вес 3100 грамм.

22 июля: 10.50 утра, получил 1,1 грамма кофеина в 10 граммах мяса (354 мг кофеина на килограмм); 3 часа дня, рвота слизью; походка неуклюжая; отказывается от еды; постоянно пьет воду; очень беспокойный; 4 часа дня, судороги начались в 3.55; тоническая ригидность задних конечностей; обильное слюноотделение; судороги были как тонического, так и клонического характера и напоминали те, которые наблюдаются у кроликов при кофеиновой интоксикации; поразительной особенностью была продолжительность спазма, который начался в 3:55 пополудни и продолжался более двух часов.

23 июля: Найден мертвым в 9 утра

Данные, занесенные в таблицу и протоколы экспериментов серии С, показывают, что четверо из семи животных, на которых проводились эксперименты, умерли менее чем через 24 часа после введения кофеина; трое из них получали от 300 до 354 мг кофеина на килограмм, а одно получало 200 мг кофеина на килограмм. № 8 вырвало через четыре часа после введения кофеина. У трех других собак рвоты не наблюдалось. Таким образом, от 0,300 до 0,350 грамма кофеина на килограмм можно считать смертельным для молодых растущих щенков. То, что это, по всей вероятности, минимальная смертельная доза, следует из следующих экспериментов: № 9, который получил 350 мг на килограмм, вырвало через час после этого, и он выжил, что указывает на то, что часть дозы, вероятно, не была усвоена. Таким образом, количество, поступившее в обращение, составляло менее 350 мг на килограмм. Поскольку № 15, получавший 250 мг кофеина подкожно, также выжил, есть вероятность, что от 300 до 350 мг на

килограмм были минимальными смертельными дозами для этих животных. Более того, № 12, который получал 200 мг кофеина на килограмм, выжил, рвоты не наблюдалось. Случай с № 11, в котором одинаковое количество кофеина по отношению к массе тела оказалось смертельным, возможно, можно объяснить результатами вскрытия.

Результаты, полученные в этих экспериментах, подтверждают вывод о том, что молодые растущие собаки могут переносить большие дозы кофеина, чем взрослые собаки старшего возраста.

Здесь также следует обратить внимание на разницу в симптомах, вызываемых кофеином, у очень молодых и у взрослых собак. В ходе этих экспериментов часто замечалось, что симптомы у пожилых испытуемых при приеме токсичных доз кофеина проявлялись довольно резко и заканчивались мгновенной смертью. Нам не удалось наблюдать это явление после введения большого количества кофеина очень молодым собакам, у которых наблюдались тонические и клонические судороги, чередующиеся с парезами. Эти симптомы проявлялись довольно постепенно и длились несколько часов (см. Эксперимент № 8), напоминая в этом отношении кролика.

Краткие сведения.

Токсичность кофеина для взрослых собак примерно одинакова, независимо от того, вводится ли он перорально или подкожно. Устойчивость щенков к кофеину намного выше, чем у взрослых.

Таблица 12.—*Введение внутрь; собакам. (Серия А.)*

Нет.	Вес.	Кофеин на килограмм	Результаты.	Примечания.
	<i>Килограмм.</i>	<i>Грамм.</i>		
47	13.60	0.144	Пережил	наблюдаемую рвоту.
55	12.75	.200	до.	Скованность мышц; других симптомов нет.
56	7.95	.200	Найден мертвым на следующий день.	
52	13.60	.147	Выжил.	
57	6.50	.230	до.	Рвота через 1 час; судороги через 1 час и 45 минут.
39	23.10	.120	до.	Учащенное дыхание, жажда, потеря аппетита, рвота в течение оставшегося дня, когда он пил воду, слюнотечение, беспокойство, частое испражнение.
48	11.50	.174	есть.	Наблюдалась рвота.
48	12.00	.200	Найден мертвым	Рвоты не наблюдалось. Вторая доза была

			на следующий день	введена через 8 дней после первой.
54	13.40	.200	Выживших	наблюдалась рвота.
49	13.15	.152	Найдены мертвыми на следующий день.	
38	14.50	.120	до.	Симптомы через 1½ часа: У собаки была температура 104° F до введения кофеина; рвота произошла через 3 часа после введения кофеина.
18	10.80	.145	до.	

Таблица 13.—Подкожные инъекции; собакам. (Серия В.)

Нет.	Вес.	Кофеин на килограмм	Результаты.	Примечания.
	<i>Килограмм.</i>	<i>Грамм.</i>		
62	9,30	0,161	Пережил	беспокойство и рвоту через полчаса после инъекции.
61A	14.00	.160	Найден мертвым на следующий день.	
63	12.00	.150	Пережил	беспокойство через 1 час после инъекции.
64	14,00	.150	до.	Беспокойство и жажда через 45 минут после инъекции.
59	7,20	.160	Умер через 1 час 20 минут после инъекции.	Выраженное беспокойство, но без судорог.
61	14,60	.143	Выжили	, симптомы наблюдались через 1½ часа.

Таблица 14.—Пероральное введение щенкам. (Серия С.)

Нет.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Результаты.	Примечания.
	<i>Килограмм.</i>	<i>Грамм.</i>		
8	3.10	0.354	Найден мертвым на следующий день,	Рвота через 4 часа после кормления; беспокойство, потеря аппетита, жажда, нарушение координации мышц, судороги.
9	3.15	. У 350	сохранились	нарушение координации мышц и скованность, беспокойство, рвота через 1 час после приема кофеина.

10	1.60	. 350	Умер через 3 часа	Судороги; рвоты нет.
11	1.26	. 200	Найден мертвым	Слюноотделение; судороги.
12	1.28	.200	Выжили	без симптомов.
15	1,20	.250	выжили.	Подкожная инъекция.
16	3,50	.300	Умерли через 1 час	От судорог через 45 минут после приема кофеина.

ХРОНИЧЕСКАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КОФЕИНОМ.

Целью данного исследования было установить эффект повторной дозы при ежедневном приеме кофеина или с более длительными интервалами. Эксперименты проводились на кроликах и собаках. Как и в экспериментах по острой интоксикации, животные некоторое время находились под наблюдением в лаборатории, прежде чем было начато введение кофеина, чтобы установить наличие или отсутствие аномалий. Связи рациона питания с токсичностью уделялось некоторое внимание, но в настоящем исследовании этот вопрос не был изучен исчерпывающе.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА КРОЛИКАХ.

Использовались взрослые особи, а также молодые кролики. Рацион состоял либо из моркови, либо из овса; воду давали неограниченно. Кроликов содержали в металлических клетках в хорошо освещенном и хорошо проветриваемом помещении. Мы очень тщательно избегали ненужных манипуляций или любых других процедур, вызывающих утомление или дискомфорт у животных, поскольку мы обнаружили, что такое лечение, вероятно, снижает резистентность кролика к кофеину. Кофеин вводился перорально и через желудочный зонд или подкожным методом. Во многих случаях его давали ежедневно, в некоторых - с более длительными интервалами.

Серия А.

Эксперименты этой серии сформировали предварительное исследование с целью проверки эффекта умеренных доз. Один дециграмм кофеина на килограмм давали ежедневно в течение нескольких дней; при приеме с более длительными интервалами дозу увеличивали до 150-200 мг на килограмм. Было обнаружено, что меньшие дозы не вызывали никаких симптомов; даже на вес животных это не повлияло. Дозы среднего размера, вводимые в течение двух последовательных дней, также не оказывали какого-либо заметного эффекта (№ № 182, 183, 123, 101). Когда третья доза такого размера была введена в течение 48 или 24 часов, она оказалась смертельной (№ № 123, 182 и 183). В исключительных случаях, однако, умеренно большие дозы (для кроликов) могут вводиться в течение трех дней подряд без летального исхода, как в случае с кроликом № 101. При введении с интервалом в два-три дня более высокие дозы, как видно из протоколов, могут быть введены, не вызывая острой смерти (№ № 173, 181, 201).

Результаты тестов этой серии указывают на отсутствие какого-либо накопления и возможное выведение умеренных доз кофеина и продуктов его разложения в течение 24 часов или около того. При больших дозах время выведения препарата, по-видимому, увеличивается, о чем свидетельствует тот факт, что повторение дозы на следующий день может привести к летальному исходу, но при более длительном интервале она может быть введена без летального исхода. Следует отметить, что выжил только один кролик из этой серии, но он был чрезвычайно истощен. Это состояние наблюдалось в ряде случаев после введения кофеина в течение нескольких дней. Даже после отмены препарата животные продолжали терять вес. Это может быть объяснено состоянием желудочно-кишечного тракта, обнаруженным при вскрытии. Наличие воспаления слизистой оболочки желудка и кишечника с изъязвлением слизистой оболочки привратника у одного из кроликов (№ 173) серии, по всей вероятности, вызвало снижение или потерю аппетита, что само по себе привело бы к потере мяса и сил и, в конечном итоге, к смерти. Ниже приведены протоколы экспериментов.

Кролик 173. Морковь скармливали с 1 по 18 октября, а овес - до конца эксперимента.

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
9 окт.	1,980	0,141	16 окт.	2,005	0,220
11 окт.	1,905	.190	18 окт.	1,845	
13 окт.	1,930	.207	20 окт.	1,740	.230

21 октября: Паралич задних конечностей.

22 октября, 9 утра, найден мертвым.

Мочу исследовали до и после приема кофеина. Никаких симптомов не наблюдалось после введения кофеина (5 доз за 11 дней), также не было обнаружено белка или сахара в моче ни после одного из экспериментов на этом кролике. *Вскрытие:* на слизистой оболочке пилорического отдела обнаружено несколько язв; в тонком кишечнике обнаружено небольшое воспаление; печень сильно перегружена; в почках обнаружено выраженное воспаление коры головного мозга; другие органы практически в норме.

Кролик 181. Диета, морковь с 29 сентября по 17 октября, затем овсянка.

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
4 окт.	1,425	0,105	окт. 11	1,370	0,175
окт. 5	1,450	.100	окт. 13	1,385	.180
Окт. 6	1,270	.100	окт. 16	1,345	.200
Окт. 7	1,210	.100	окт. 17	1,030	
окт. 8	1,375	.130	окт. 18	1,230	
окт. 9	1,305	.153	20 октября	1,215	

Кролик был заметно истощен и слаб. В результате приема кофеина в моче не обнаружено белка или сахара.

Кролик 182. Морковная диета с 29 сентября.

Получали кофеин подкожно следующим образом:

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
4 окт.	1,765	0,100	8 окт.	1,685	.135
5 окт.	1,880	.100	9 окт.		.150
6 окт.	1,750	.100	11 окт.	1,605	.174
7 окт.	1,710	.100			

12 октября: 11 утра, через 23 часа после введения кофеина, судороги с выздоровлением; кролик умер в 1.30 ночи. Ни в одно время после введения кофеина сахар в моче обнаружен не был. Белок присутствовал только в одном образце.

Кролик 183. Морковная диета с 29 сентября.

Получали кофеин подкожно следующим образом:

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
4 окт.	1,385	0,100	8 окт.	1,310	0,153
5 окт.	1,460	.100	9 окт.	1,390	.142
6 окт.	1,385	.100	11 окт.	1,390	.187
7 окт.	1,240	.122			

12 октября в 9 утра найден мертвым. В моче белка обнаружено не было. Только в одном образце содержался сахар.

Кролик 123. Белый, самка. Диетический, овсяный.

Получали кофеин подкожно следующим образом:

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
14 апреля	2,350	42	апреля. 20	2,126	141
апреля. 16	2,250	90	апреля. 21	1,965	152
апреля. 17	2,325	86	апреля. 22	1,876	160

Кролик умер через 30 минут после последней инъекции кофеина. *Вскрытие:* в желудке обнаружено выраженное воспаление слизистой оболочки. Легкий энтерит. Печень и почки были сильно перегружены и темного цвета.

Кролик № 101, белый самец. Рацион, овсяные хлопья.

Получали кофеин подкожно следующим образом:

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
18 марта	2,025	0,100	24 марта	1,815	.166
19 марта	1,970	.100	25 марта	1,830	.185
20 марта	2,009	.100	26 марта	1,710	.176
22 марта	1,855	.100	29 марта	1,734	.219
23 марта	1,738	.114	1 апреля	1,606	.224

5 апреля: Найден мертвым. *Вскрытие*: выраженное воспаление слизистой оболочки желудка. Значительный энтерит, поражающий весь кишечник; печень перегружена и становится рыхлой; почки глубоко перегружены в кортикальной и мозговой частях; селезенка перегружена, но нормального размера; легкие и сердце в норме.

Четыре дня по 0,1 на килограмм; 10 доз за 14 дней.

Кролик 201. С 1 октября начинается морковная диета; с 19 октября - овсяная.

Подкожные инъекции следующим образом:

Дата.	Вес.	Кофеин на килограмм.	Финики.	Вес.	Кофеин на килограмм.
	Грамм.	Грамм.		Грамм.	грамм.
9 окт.	1,000	0,150	16 окт.	1,065	.225
11 окт.	1015	.180	18 окт.	850	
13 окт.	1,065	.187	20 окт.	890	.111

Под наблюдением шесть часов, 20 октября; симптомов нет.

23 октября: Умер; был сильно истощен, но не проявлял никаких симптомов; истощение наступило после отмены кофеина; в моче никогда не было сахара или белка; симптомы наблюдались только после второй дозы.

Серия В.

Вопрос о том, накапливается ли кофеин в организме кролика, предложенный в предыдущих экспериментах, был предметом дальнейшего исследования в серии В. Кофеин вводили перорально или подкожно. Морковь составляла исключительную диету, которую давали в отмеренном количестве. Кроликов держали под наблюдением в течение двух недель, за исключением № № 370 и 373, записи о которых были сделаны только за четыре дня до начала введения кофеина. В экспериментах I и III групп кофеин вводился перорально. Кролики 292, 293 и 295 ежедневно получали внутрь по 20 мл воды в течение четырех дней перед введением кофеина, в то время как у кроликов группы II лечению кофеином предшествовала подкожная инъекция 0,8%-ного раствора соли. Целью в обоих случаях было установить, оказывает ли метод введения кофеина какое-либо влияние на животное, но наблюдения, проводимые изо дня в

день, не выявили какого-либо эффекта от такого лечения. Ежедневно, с небольшими перерывами, вводилось около 1 дециграмма кофеина на килограмм. Позже в ходе эксперимента дозы были увеличены, максимальной дозой было 0,15 грамма на килограмм. Кролик 293 умер после третьей дозы с симптомами типичного отравления кофеином. Введение той же дозы кофеина продолжалось еще 10 дней в № № 292 и 295. Это было опущено на седьмой, четырнадцатый и пятнадцатый дни эксперимента. На восемнадцатый день эксперимента дозу увеличили до 150 мг на килограмм и повторили через 2 дня. № 295 был найден мертвым на следующий день. №292 выжил. Кроликов 313 и 315 можно рассматривать вместе, поскольку с ними обращались одинаково во всех отношениях. Начальная доза 100 мг кофеина на килограмм была в конечном итоге увеличена до 122 мг. После двенадцатой дозы истощение было хорошо выражено, и кролики были очень слабы. № 313 был найден мертвым через 2 дня, а № 315 - через 3 дня после введения последней дозы кофеина. В этой связи следует отметить, что у этих кроликов никогда не наблюдалось симптомов отравления кофеином. Таким образом, смерть наступила не в первую очередь из-за кофеина, но быстрая потеря плоти и сил, наблюдаемая в течение последних нескольких дней, позволяет предположить, что это произошло из-за недоедания, по-видимому, вызванного кофеином.

Результаты, полученные при подкожном введении кофеина, приведены в таблице как группа II. Начальная доза 100 мг на килограмм вводилась ежедневно. № 298 умер после второй дозы. № 223 и 296 получали это количество ежедневно в течение 6 дней. Последовал перерыв в 2 дня, в конце которого снова была введена та же доза. На следующий день дозу увеличили до 150 мг на килограмм, но эффекта не наблюдалось; 48 часов спустя эту дозу повторили. № 223 был найден мертвым, но его товарищ выжил. Симптомы острой интоксикации кофеином не наблюдались ни у одного из этих кроликов. Таким образом, может показаться, что кофеин не накапливается. Это предположение, однако, кажется несколько противоречивым ввиду того факта, что из восьми кроликов этой серии умерло шесть, и невозможно было объяснить какую-либо причину смерти, кроме кофеина. Также первые результаты экспериментов 293, 370 и 373 можно рассматривать как указание на то, что кумуляция, хотя и в умеренной степени, все же имеет место, поскольку в этих случаях рефлексы развивались после введения препарата в течение некоторого времени. Но этой точке зрения противоречат результаты эксперимента 371, в котором 150 мг на килограмм, принятые через 5 дней после отмены суточной дозы кофеина, также вызывали повышенные рефлексы. Следовательно, кумуляция не учитывает эффекты, отмеченные у другого кролика. Следует отметить, что у кролика № 370, а также № 371 и 373 в течение нескольких дней наблюдалась диарея. Вполне возможно, что ослабленное состояние сделало кроликов более чувствительными к действию препарата. Это становится весьма вероятным благодаря наблюдениям, зарегистрированным в экспериментах по острой интоксикации кофеином, при которых смерть наступала после приема небольших доз. В таких случаях при вскрытии часто выявлялось какое-либо патологическое состояние. Следовательно, результаты этой серии подтверждают результаты серии А и снова указывают на отсутствие кумулятивного действия. Полученные результаты, по всей вероятности, обусловлены неправильным питанием и другими состояниями, вызванными скоплением внутренних органов и последующим повреждением желудочно-кишечного тракта.

Таблица 16.—Хроническая интоксикация кроликов кофеином; Серия В по кумуляции.

Данные.	Группа I.			Группа II.			Группа III.	
	№ 292.	№ 293.	№ 295.	№ 296.	№ 223.	№ 298.	№ 315.	№ 313.
Рацион (в граммах моркови в 2 дня)	1,000	1,000	975	930	905	880	355	300
кофеина вводят (см) и вес (грамм):								
марта. 5	1,410	1,470	1,045	1,040	1,070	955	770	770
марта. 7	1,415	1,360	1,140	1,090	1,095	1,000	715	690
марта. 9	1,350	1,270	1,070	1,000	1,055	1,005	655	665
марта. 11	1,505	1,465	1,190	1,230	1,285	1,250	755	760
марта. 16	1,580	1,460	1,230	1,165	1,170	1,145	730	745
марта. 17	1,515	1,415	1,080	1,040	1,115	1,105	720	685
марта. 19	1,565	1,570	1,280	1,195	1,235	1,220	710	735
марта. 21	7	7	6				4	4
Мар. 22	1,585	1,530	1,265	1,150	1,215	1,260	755	700
	7	7	6	(1)	(1)	(1)	4	4
марта. 23	1,440	1,315	1,175	1,100	1,045	1,150	675	635
	7	7	6	(1)	(1)	(1)	4	4
Мар. 24	1,335	1,140	1,110	1,145	1,190	1,230	715	700
	7		6	(1)	(1)	(1)	4	4
марта. 25	1,310	(2)	1,090	1,115	1,170	1,250	680	650
	7		6	(1)	(1)	(1)	4	4
марта. 26	1,375		1,035	1,125	1,215	1,215	695	685
	7		6				4	
марта. 27	1,255		1,095	1,105	1,155	1,150	675	695
марта. 28	7		6	5.5	6	6	4	4
	1,355		1,115	1,120	1,160	1,155	595	685

марта. 29	7	6	6	6	5	4	4
	1,385	1,150	1,155	1,165	955	695	675
марта. 30	7	6	6	6		4	4
	1,330	1,075	1,035	1,095	мертвых.	630	610
марта. 31	7	6	6	6		4	4
	1,325	1,170	1,110	1,140		690	605
апреля. ⁽¹⁾	7	6	6	6		4	4
	1,335	1,050	1,050	1,120		625	620
апреля. 2	7	6	6	6		4	4
	1,390	1,125	1,090	1,155		695	625
апреля. 3							
					..	200	...
4 апреля							
	1,300	1,005	1,105	1,080		585	580
580	580	585	7	6		6	6
	4	1,385	1,090	1,130		1,090	655
630	655	7.5	7.5	8			
	1,260	..	1,010	1,050	1,110	560	530
7 Апреля							
							⁽³⁾
8	апреля	7.5	7.5	8			
	1,260	1,000	1.090	1.965		Мертв.	
9 Апреля	Выжил.	Мертв.	Обзор.	Мертв.			Мертв.

¹ В эти дни подкожно вводили 5 куб.см солевого раствора.

² Умер 23 марта.

³ Найдены мертвыми в 9 утра

Таблица 17.—Хроническая интоксикация кроликов серии В, группа IV, при кумуляции.

КРОЛИК, 370 г.						
Финики.	Вес.	Морковь.	Вода.	Моча.	Кофеин в желудке.	Симптомы.
	Грамм.	Грамм.	чч.	Мг / кг.		
Августа. 7	2,155	450	50	280		
августа.	2,030	450	25	185		

8						
августа.	2,105	290	0	275		
9						
августа.	2,095	450	30	335		
10						
августа.	2,105	450	65	360	50	
11						
августа.	2,125	450	65	220	50	
12						
августа.	2,120	350	25	265	50	
13						
августа.	2,170	450	35	275	75	
14						
августа.	2,175	350	(?)	200	75	
15						
августа.	2,170	360	65	250	75	
16						
августа.	2,175	310	35	170	100	
17						
августа.	2,095	180	40	285	100	сильный понос.
18						
Августа.	2,120	400	(?)	285	125	делать.
19						
Августа.	2,120	400	(?)	310	125	лучше.
20						
Августа.	2,120	400	70	250	125	делать.
21						
Августа.	2,040	400	45	265	150	диарея плохо.
22						
Августа.	2,030	370	35	220	150	поноса лучше.
23						
Августа.	1,950	215	40	120	150	сделать.
24						
Августа.	1,885	195	35	60	200	рефлексы.
25						
Августа.						найден мертвым в 9.
26						
				Кролик, 373.		
Августа.	2,240	450	50	230		
7						
августа.	2,150	150	30	300		

8						
августа.	2,120	205	0	150		
9						
августа.	2,150	450	15	245		
10						
августа.	2,195	450	5	285	50	
11						
августа.	2,160	450	65	325	50	
12						
августа.	2,120	300	45	190	50	
13						
августа.	2,195	450	40	265	75	
14						
августа.	2,215	350	35	200	75	
15						
августа.	2,205	310	45	225	75	
16						
августа.	2,240	400	40	265	100	
17						
августа.	2,255	350	30	320	100	
18						
августа.	2,115	185	(?)	170	125	тяжелой диареи.
19						
Августа.	2,115	280	35	195	125	поноса лучше.
20						
Августа.	2,050	175	75	115	125	незначительный понос.
21						
Августа.	2,060	180	75	130	150	
22						
августа.	2,005	200	75	125	150	рефлексы.
23						
Августа.	1,990	200	75	150	150	незначительный понос.
24						
Августа.	1,950	255	55	132	175	тяжелой диареи.
25						
Августа.	1,870	205	80	140	Не	Ли.
26						
Августа.	1,830	200	50	140	у.	Делать.
27						
Августа.	1,950	400	25	265	делать.	Небольшой понос.
28						

Августа. 29	1,825	400	0	315	делать.	Очень слабые и находятся в плохом состоянии
августа. 30	1,850		10	140	у.	
Августа. 31	1,835					
				кролик, 370.		
Августа. 7	2,240	450	50	300		
августа. 8	2,260	450	50	225		
августа. 9	2,310	430	(?)	300		
августа. 10	2,295	450	50	305		
августа. 11	2,320	450	50	335	50	
августа. 12	2,280	450	70	400	50	
августа. 13	2,300	350	70	255	50	
августа. 14	2,265	425	55	154	75	
августа. 15	2,260	250	40	125	75	
августа. 16	2,295	155	70	Потеряли	75	
Августа. 17	2,180	105	70	120	100	сильный понос.
Августа. 18	2,150	125	70	100	100	поноса лучше.
Августа. 19	2,075	210	(?)	192	100	диарея тяжелой степени.
Августа. 20	2,075	280	70	180	100	сделать.
Августа. 21	2,165	260	50	225	нет	поноса лучше.
Августа. 22	2,105	400	50	275	делать.	
Августа. 23	2,080	300	0	145	делать.	Диарея тяжелой степени.

Августа. 24	2,105	250	15	245	делать.	Делать.
Августа. 25	2,055	320	10	176	150	рефлексы.
Августа. 26	2,040	190	75	250	150	умер на 1 стр. м., не имея показали каких-либо симптомов других , чем рефлексы.

Серия С.

Объектами, использованными в этих экспериментах, были кролики среднего размера и, по-видимому, молодые или, во всяком случае, не очень старые. Серия была запланирована для изучения возможного влияния диеты на токсичность кофеина при приеме в течение некоторого времени, и поэтому овсянка была заменена морковью, которой скармливали в предыдущей работе, как уже говорилось. Кофеин вводили внутрь обычным способом, в 1% растворе, по 100 мг. на килограмм в день. Для этих тестов использовали четырнадцать кроликов. Их вес регистрировался ежедневно, и наблюдения проводились с частыми интервалами в течение дня.

Единственным изменением, замеченным во всех экспериментах этой серии, была прогрессирующая потеря веса, которая наступала через 3-8 дней после начала приема препарата. Продолжительность жизни значительно различалась. № 382 умер после первой дозы. № 389 прожил 2 дня, № 386 - 3 дня и № 385 - 5 дней; № 390 прожил 7 дней, а № 404 - 20 дней после начала приема кофеина. Продолжительность жизни у всех остальных составила от 11 до 16 дней. Результаты вскрытия интересны и наводят на размышления в отношении возможного объяснения эффектов многократного приема кофеина. У восьми кроликов было поражено слизистое покрытие желудка или кишечника или и то, и другое. Поскольку такое же состояние желудочно-кишечного тракта наблюдалось в предыдущих экспериментах с кофеином при подкожном введении, простое прохождение трубки в желудок, очевидно, не является причиной этого состояния. Таким образом, смертельный исход, как было предположено выше, обусловлен истощением, вызванным состоянием желудочно-кишечного тракта. Более того, параллельные эксперименты, проведенные таким же образом на кроликах с алкоголем, выдержали это лечение гораздо дольше. Очевидно, что ни прохождение мягкого резинового катетера, ни диета не являются причиной такого состояния желудочно-кишечного тракта. В этой лаборатории кроликов в течение нескольких месяцев кормили исключительно овсом, и они процветали. Наличие пневмонии у других кроликов этой серии можно рассматривать как случайность, поскольку невозможно представить, чтобы одна или две дозы кофеина, как это было в № № 382 и 389, могли предрасполагать легкие к инфекции. Таким образом, результаты этих экспериментов согласуются с результатами двух предыдущих серий, указывая на то, что кофеин не накапливается в организме и что токсичность кофеина, будь то при однократном приеме или при повторных дозах, одинакова, при диете из моркови или овса. Эти результаты также показывают, что кофеин намного более токсичен при повторной дозировке. Как указано в исторической части этого бюллетеня, такого же мнения придерживался Гуревич.²⁸

Кролик 386. Бельгийская самка.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.		Грамм.	куб.
17	1300	13,0	19	(?)	(?)
18	1,215	12,0			

20 августа: Найден мертвым в 9 утра. *Вскрытие*: легкие слегка перегружены; печень набухшая и рыхлая; киста желчного пузыря хорошо заполнена.

Кролик 389. Черный самец.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
17	1,070	10,0	18	1,025	10,0

19 августа: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: легкие сильно перегружены и частично поражены печенью; печень налилась кровью; другие органы выглядели нормально.

Кролик 382. Бельгийская самка.

17 августа взвесил 1035 граммов; получил 1 куб. см 1-процентного кофеина на каждые 100 граммов; всего было дано 10 куб. см 1-процентного кофеина.

18 августа: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: легкие перегружены и поражены печенью; печень набухла; в желудке обнаружены многочисленные петехиальные кровоизлияния на слизистой оболочке; почки слегка перегружены; кишечник выглядит нормальным.

Кролик 385. Бельгийская самка.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
17 августа	780	8,0	20	715	7,0
18 августа	760	7,5	21 августа	700	7,0
19 августа	755	7,5			

22 августа: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: В легких обнаружены пневмонические поражения с воспалением прилегающей плевры; вокруг легких присутствует фиброзно-пластический экссудат; в печени обнаружена кокцидиозная инвазия; желудок раздут при проглатывании; слизистая оболочка характеризуется катаральным воспалением; содержимое

тонкой кишки жидкого характера и окрашено желчью; толстая кишка несколько поражена; печень и почки, по-видимому, в норме.

Кролик 404. Белый самец.

Дается 1 куб. см 1-процентного кофеина на каждые 100 граммов.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	чч.		Грамм.	чч.
Августа. 20	1,465	14.5	августа. 30	1,320	13.0
августа. 21	1,475	14.5	августа. 31	1,330	13.5
августа. 22 ¹			сентября. ¹	1,335	13.5
августа. 23	1,475	14.5	сентября. 2	1,315	13.0
августа. 24	1,400	14.0	сентября. 3	1,350	13.5
августа. 25 ²	1,405	14.0	сентября. 4	1,335	13.5
августа. 26	1,415	14.0	сентября. 5	1,350	13.5
августа. 27	1,400	14.0	сентября. 6	1,380	14.0
августа. 28 ¹			сентября. 7	1,375	14.0
августа. 29	1,310	13.0	сентября. 8	1,325	13.0

¹ Не накормлен. ² Рефлекса.

9 сентября: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие:* В обоих легких обнаружена обширная пневмония со спайками с плеврой; плеврит и перикардит очень выражены; большое количество волокнистого экссудата в плевральной полости; пилорический отдел желудка слегка перегружен; печень перегружена; другие органы в норме.

Кролик 393. Бельгийский.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
17 августа	950	9,5	августа. 25	835	8,5
августа. 18	910	9,0	августа. 26	780	8,0
августа. 19	895	9,0	августа. 27	765	7,5
августа. 20	910	9,0	августа. 28 ¹		
августа. 21	905	9,0	августа. 29	710	
августа. 22 ¹			30 ²		
23	825	8,0	31 ¹		
24	870	8,5			

¹ Не накормлен. ² Состояние очень плохое; не кормят.

1 сентября: Найден мертвым. *Вскрытие*: Легкие закупорены и прилегают к плевре; обширное воспаление плевры; печень слегка увеличена и закупорена; слизистая желудка и тонкого кишечника слегка закупорена; другие органы в норме.

Кролик 390. Бельгиец, самец.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.		Грамм.	куб.
17	1,490	15,0	августа. 21	1,265	12,5
августа. 18	1,370	14,0	августа. 22 ¹		
августа. 19	1,365	13,5	августа. 23	1,120	11,0
августа. 20	1,340	13,5			

¹ Не накормлен.

24 августа: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: сердце и легкие в норме; во внутренних органах брюшной полости не обнаружено явных патологических изменений, кроме кокцидиозной инфекции печени и переполнения кровеносных сосудов.

Кролик 392. Мальтийский, самка.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.		Грамм.	куб.
17 августа	1,265	12,5	26 августа	1,140	11,5
18 августа	1,275	12,5	27 августа	1,140	11,5
19 августа	1,240	12,5	28 августа ¹		
20 августа	1,220	12,0	29 августа	1,115	11,0
21 августа	1,245	12,5	30	1080	11,0
августа. 22 ¹			августа. 31	1,020	10,0
августа. 23	1,180	12,0	сентября. 1	995	10,0
августа. 24	1,190	12,0	сентября. 2	930	9,0
августа. 25	1,155	11,5			

¹ Не накормлен.

Умер в 3 часа дня 2 сентября. *Вскрытие*: В желудке и тонком кишечнике обнаружены многочисленные мелкие геморрагические пятна; содержимое желудка окружено толстым слоем слизи; остальные органы, по-видимому, в норме.

Кролик 403. Черный.

Дается 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
20	1,640	16,5	августа. 26	1,390	14,0
августа. 21	1,640	16,5	августа. 27	1,330	13,5
августа. 22 ¹			августа. 28 ¹		
августа. 23	1,490	15,0	августа. 29	1,130	11,5
августа. 24	1,515	15,0	августа. 30	1,055	10,5
августа. 25	1,475	15,0			

¹ Не накормлен.

31 августа: Найден мертвым в 3 часа ночи. *Вскрытие*: обширный гастроэнтерит; печень увеличена и закупорена; селезенка слегка закупорена; брюшина утолщена и закупорена; остальные органы в норме.

Кролик 884. Черный, самка.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
16 августа	1,195	12,0	августа. 25	990	10,0
августа. 17	1,205	12,0	августа. 26	960	9,5
августа. 18	1,140	11,5	августа. 27	955	9,5
августа. 19	1,180	12,0	августа. 28 ¹		
августа. 20	1,145	11,5	августа. 29	870	9,0
августа. 21	1,145	11,5	августа. 30 ²	850	8,5
августа. 22 ¹			августа. 31	810	8,0
августа. 23	1 005	10,0	сентября. 1	740	7,5
августа. 24	1 035	10,5			

¹ Не накормлен.

² Плохое состояние, слизь из прямой кишки.

2 сентября: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: На слизистой оболочке желудка обнаружены многочисленные геморрагические пятна; первая часть тонкого кишечника слегка перегружена; остальные органы внешне выглядят нормально.

Кролик 383. Бельгиец, самка.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.		Грамм.	куб.
16 августа	995	10.0	августа. 22 ¹		
августа. 17	1,005	10.0	августа. 23	875	9.0
августа. 18	990	10.0	августа. 24	855	8.5
августа. 19	895	9.0	августа. 25	850	8.5
августа. 20	945	9.5	августа. 26	785	8.0
августа. 21	965	9.5	августа. 27	710	7.0

¹ Не накормлен.

28 августа: Найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: легкие, сердце и селезенка, по-видимому, в норме; печень заражена кокцидиями; желудок, по-видимому, в норме; стенки тонкой кишки инъецированы; в толстой кишке отмечена гиперемия и геморрагия; почки геморрагические.

Кролик 387. Бельгийский самец.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
17 августа	1,260	12,5	августа. 26	1,185	12,0
августа. 18	1,340	13,0	августа. 27	1,255	12,5
августа. 19	1,335	13,0	августа. 28 ¹		
августа. 20	1300	13,0	августа. 29	1115	11,0
августа. 21	1325	13,0	августа. 30	1135	11,5
августа. 22 ¹			августа. 31	1,175	12,0
августа. 23	1,205	12,0	сентября. 1	1,050	10,5
августа. 24	1,200	12,0	сентября. 2	900	9,0
августа. 25	1,285	12,5			

¹ Не накормлен.

3 сентября найден мертвым. *Вскрытие*: В желудке и тонком кишечнике обнаружены многочисленные геморрагические пятна; содержимое желудка окружено толстым слоем слизи; мочевого пузыря сильно раздут мочой; остальные органы, по-видимому, в норме.

Кролик 388. Бельгийский самец.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.

17 августа	1,080	10,0	23 августа	1,020	10,0
18 августа	1115	11,0	24 августа	985	10,0
19 августа	1150	11,5	25 августа	960	9,5
20 августа	1130	11,5	26 августа	900	9,0
21 августа	1120	11,0	27	875	9,0
августа. 22 ¹			Августа. 28 ¹		

¹ Не накормлен.

29 августа, найден мертвым в 9 утра. *Вскрытие*: сердце и легкие в норме; печень и почки наполнены; желудок в норме; в кишечнике обнаружено катаральное воспаление, хотя и не сильное; селезенка в норме; стенки толстой кишки слегка вдавлены.

Кролик 391. Бельгийский.

Вводят 1 куб. см 1%-ного кофеина на каждые 100 граммов через желудочный зонд.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
17 августа	940	9,5	24 Августа	805	8,0
18 Августа	950	9,5	25 августа	800	8,0
19 Августа	955	9,5	26 Августа	765	7,5
20 августа	935	9,5	27 августа ²	690	7,0
21 августа	945	9,5	28 ¹		
22 августа ^{августа}			29 Августа	августа	5,5,

¹ Не накормлен. ² Плохое состояние.

30 августа, найден мертвым в 9 утра. *Вскрытие*: сердце повреждено; легкие в норме; печень слегка поражена кокцидиями; желудок выглядит нормально; тонкий кишечник в норме, но толстая кишка значительно воспалена; почки слегка налиты кровью; другие органы в норме.

Кролик 402. Черная самка.

Дают 1 куб. см 1% кофеина на каждые 100 грамм.

Дата.	Вес.	Лечение.	Дата.	Вес.	Лечение.
	Грамм.	куб.см.		Грамм.	куб.см.
20 августа	2030	20,0	27 августа	1765	17,5
21 августа	1950	19,5	28 августа ¹		
22 августа ¹			29 августа	1630	16,5
23 августа	1955	19,5	30 августа	1540	15,5
24 августа	1905	19,0	31	августа 1,510	15,0

25	1,890	19,0	1	сентября 1,425	14,0
26	1,780	18,0			

¹ Не накормлен.

2 сентября найден мертвым в 9 часов утра. *Вскрытие*: Легкие были сильно перегружены, в задней доле правого легкого наблюдалась печеночность; печень была значительно увеличена и перегружена; слизистая оболочка желудка и тонкого кишечника была перегружена и имела многочисленные геморрагические пятна; в почках наблюдалась небольшая гиперемия; все остальные органы в норме.

Серия D.

Приведенные на предыдущих страницах данные о накоплении кофеина естественным образом наводят на вопрос, приобретает ли организм к нему толерантность. На этот вопрос уже был дан утвердительный ответ Гуревичем,²⁸ но из-за метода, который он использовал для идентификации кофеина, и нескольких проведенных экспериментов его результаты не являются окончательными. Эксперименты серий А, В и С можно рассматривать как указание на то, что толерантность к кофеину у кролика не приобретается. Однако было замечено, что кролик, по-видимому, переносит все более высокие дозы при определенных условиях, как показывают следующие эксперименты:

Кролик 223. Бельгийский заяц, самец.

22 октября: Вес 1520 грамм; 15 куб. см 2% кофеина вводится подкожно в 2 часа дня

1 ноября: 10.30 утра, вес 1510 граммов; подкожно введено 17 куб. см 2% кофеина (225 мг на килограмм), наблюдаются рефлексы, но столбняка нет.

4 ноября: 10.30 утра, вес 1535 граммов; 19 куб. см 2% кофеина введено подкожно в 2.40 пополудни; 4.40 пополудни, симптомов нет.

8 ноября: Вес 1425 грамм; 20 куб. см 2% кофеина (285 мг на килограмм) введено в 11.45; в 5 часов вечера симптомов нет.

17 ноября: Вес 1325 граммов; 22 куб. см 2-процентного кофеина введено в 2,55 раза в день (329 мг на килограмм), симптомов нет.

18 ноября: Кролик в хорошем состоянии.

Кролик 224. Бельгийский заяц, самка. Диетический, морковный.

18 октября: Вес - 1935 грамм; в 11.20 утра - 15 куб. см 2-процентного кофеина (155 мг на килограмм).

1 ноября: Вес 1780 граммов; 20 куб. см 2% кофеина (224 мг на килограмм) вводится подкожно, рефлексы усилены, присутствует мышечный тремор, но других симптомов нет.

4 ноября: Вес 1710 грамм; введено 21,5 куб. см 2% кофеина (252 мг на килограмм).

8 ноября: Вес 1435 грамм; 22,5 куб. см 2% кофеина или 314 мг на килограмм введено в 11.40 вечера; 5 утра, симптомов нет.

17 ноября: Вес 1340 грамм; подкожно введено 24 куб. см 2% кофеина (358 мг на килограмм).

18 ноября, 9 утра, кролик умер.

Кролик 226. Серый самец. Диета, морковь.

28 октября: Вес 1,045 грамма; 10 куб. см 2-процентного кофеина, введенного подкожно в 1.50 пополудни; 4.30 пополудни, наблюдается тремор, но других симптомов нет.

29 октября: Кролик в хорошем состоянии.

1 ноября: Вес 950 грамм; 10.55 утра, подкожно введено 11 куб. см 2% кофеина (231 мг на килограмм).

4 ноября: Вес 930 грамм; 2.50 р.т., 12 куб. см 2% кофеина, вводимого подкожно (258 мг кофеина на килограмм).

6 ноября: Вес - 945 грамм; 11.45 утра, 15 куб. см 2-процентного кофеина (313 мг на килограмм), введенного подкожно.

17 ноября: Кролик еще жив; вес 890 грамм.

Результаты этих экспериментов показывают, что при достаточном промежутке времени между двумя последовательными инъекциями восприимчивость к кофеину не повышается. Кролик, напротив, по-видимому, приобрел переносимость препарата, поскольку четвертая доза была на 15 процентов больше минимальной смертельной дозы кофеина. Это, по всей вероятности, связано с лучшим выведением кофеина и продуктов его разложения, а также с восстановлением после пагубного воздействия каждой дозы, что стало возможным благодаря большим интервалам между инъекциями.

Результаты этих экспериментов можно кратко резюмировать, заявив, что минимальные дозы кофеина, которые давали кролику ежедневно или с интервалами (не слишком длительными), не вызывали никаких симптомов, подобных тем, которые наблюдались при острой интоксикации кофеином, а именно повышенных рефлексов и судорог или учащенного дыхания, что показывает, что они не являются кумулятивными. Но были приведены доказательства несомненного суммарного эффекта, свидетельствующие о том, что если продолжать ежедневное введение минимальных доз кофеина в течение периода от 11 до 18 дней, результат может быть фатальным. Переносимость, однако, может быть достигнута, хотя и только в ограниченной степени, при условии, что допускаются достаточно длительные интервалы между инъекциями, чтобы дать время для восстановления повреждений, нанесенных лекарственным средством, и разработать механизм для его лучшего разложения и элиминации. Более того, только что приведенные данные указывают на то, что выведение минимальных доз кофеина и продуктов его разложения, вероятно, достигается в течение 24 часов или около того. То, что выведение больших доз не достигается в течение этого интервала, становится вероятным благодаря следующему эксперименту:

Серый кролик 455. Женский. Диета, овсяные хлопья.

12 октября: Вес - 1185 грамм; в 3.30 пополудни, в поясничные мышцы введено 11,5 куб. см 2 % кофеина; в 3 часа пополудни повышены рефлексы.

13 октября: 10 утра, кролик весил 1070 граммов; симптомов отравления кофеином нет, рефлексы в норме; в 10.30 утра в поясничные мышцы было введено 10 куб. см 2% кофеина; в 11.30 утра кролик спрыгнул со стола, у него начались конвульсии, и он умер.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА СОБАКАХ.

Получив некоторую информацию о воздействии повторных доз кофеина на кроликов, было интересно выяснить, как хищные животные реагировали на препарат при аналогичном введении. Для этой цели было использовано несколько собак. Как будет показано ниже, допускались значительные вариации в способах проведения экспериментов.

Поскольку состояние животного, его возраст, окружающая среда или рацион питания могли быть факторами, влияющими на токсичность, тесты проводились на взрослых и молодых растущих собаках, у которых питание было разнообразным. Испытуемых в эксперименте держали под наблюдением от нескольких дней до нескольких недель до начала приема кофеина, чтобы определить, существовало ли какое-либо патологическое состояние, а также установить, оказала ли новая среда какое-либо влияние на этих животных. Кофеин давали в основном перорально, но в течение части периода эксперимента некоторым собакам также применялся подкожный метод. Начальная доза, которая варьировалась для разных особей, сохранялась в течение переменного периода времени. Затем ее постепенно увеличивали, в большинстве случаев до смерти животного. При больших дозах интервалы между последовательными инъекциями также увеличивались.

Серия А.

В этой серии использовали шесть собак. Кофеин вводили перорально в течение периодов от шести дней до пяти недель. Его давали ежедневно или с интервалом в два, а иногда и в три дня. В нескольких случаях прием препарата прекращался на четыре или даже семь дней, и по истечении этого срока его прием возобновлялся. Начальная доза в этих экспериментах варьировалась примерно от 40 до 140 мг на килограмм. Затем дозы постепенно увеличивали, и таким образом тестировали максимальную устойчивость испытуемого к кофеину. Рацион состоял либо исключительно из мяса, либо в основном из углеводов с минимальным количеством мяса для придания вкуса пище.

Собака 11. Женский.

Рацион состоял из риса - 250 граммов; тростникового сахара - 250 граммов; мяса - 50 граммов; крекеров - около 100 граммов. Кофеин вводился внутрь ежедневно или с интервалом в один день, когда доза не превышала 1,5 грамма. Перед увеличением дозы до 2 граммов, или примерно 0,213 грамма кофеина на килограмм, допускался двухдневный интервал. Симптомы были замечены на следующий день. Поэтому был снова разрешен интервал в два дня, по истечении которого была повторена та же доза. Следует отметить, что на этот раз симптомов не было, и общее состояние собаки казалось хорошим. Таким образом, в течение следующих двух дней ежедневно принималось два грамма кофеина без каких-либо побочных эффектов; затем доза была увеличена до 2,5 граммов. Даже после приема этого огромного количества не наблюдалось никаких симптомов, кроме легкой дрожи. Когда эту дозу повторили 26 часов

спустя, она оказалась смертельной. В моче не было обнаружено альбумина или сахара, хотя собаку кормили очень богатой углеводами диетой. Ниже приводится полная запись эксперимента.

20 апреля: Кислота в моче, без альбумина, без сахара.

21 апреля: Моча без содержания сахара.

22 апреля: В моче не содержится сахара. 1 грамм кофеина дается во второй половине дня.

23 апреля: 9 утра, собака испытывала сильную жажду, выпила большое количество воды, раствор Фелинга в моче не уменьшился.

24 апреля: 2.30 пополудни, 1 грамм кофеина, сахара в моче нет.

25 апреля: прием 1 грамма кофеина.

26 апреля: Вес - 10,6 кг, моча собрана утром, без сахара; в 4.10 дня - 1,5 грамма кофеина.

27 апреля: 1,5 грамма кофеина; в 1.30 дня, диета по-прежнему, сахара в моче нет.

28 апреля: Вес 10,2 кг, без кофеина, без сахара в моче.

30 апреля: Вес - 10,4 кг, сахара в моче нет; 4.20 р.м., 2 грамма кофеина.

1 мая: Анализ мочи, сахара нет, вес 10 кг, рвота, тошнота, наблюдался тремор, выпил 500 мл воды за один прием, плохой аппетит.

2 мая: Без кофеина, выпил 150 мл воды.

3 мая: Моча, без сахара, присутствует умеренное количество белка; в 12 часов дня, перорально получено 2 грамма кофеина, вес 10,3 кг; в 2 часа дня в моче отрицательный уровень сахара, состояние собаки хорошее, симптомов кофеиновой интоксикации нет.

4 мая: 10 утра, в бутылочке для сбора обнаружено около 10 куб. см густой, темного цвета слизистой мочи; альбумина чуть больше, чем в следах, явно меньше, чем 3 мая, сахара нет, состояние собаки довольно хорошее, за исключением легкой мышечной дрожи; в 4 часа дня, 2 грамма кофеина внутрь (как обычно).

5 мая: Моча не исследована, симптомов нет; 4 часа дня, 2 грамма кофеина.

6 мая: Моча не исследована; в 2.30 пополудни, внутрь принято 2,5 грамма кофеина; в 4 часа пополудни - легкий тремор, других симптомов нет.

7 мая: Анализ мочи не проводился, симптомов не наблюдалось; 4 часа дня, 2,5 грамма кофеина.

8 мая: 9 утра, найден мертвым, моча, собранная с момента введения последней дозы кофеина, не содержала сахара или альбумина, количество кофеина, полученного этой собакой, составило 18граммов за 18 дней. *Вскрытие:* Посмертное обследование показало выраженный энтерит с геморрагическими пятнами на слизистой оболочке; печень и почки закупорены и темного цвета; легкие закупорены; щитовидная железа сильно увеличена и закупорена.

Собаке 28.

30 апреля: Вес - 6,8 кг; рацион состоял из 250 граммов риса, 250 граммов сахара, 100 граммов муки из крекеров и 100 граммов мяса. 3 мая его вес составлял 7 килограммов. В 12 часов дня он принял внутрь 1 грамм кофеина. В 2 часа ночи его вырвало, и наблюдалась дрожь. На следующий день, 4 мая, тремор все еще присутствовал, хотя и был менее выражен. Анализ мочи на сахар и альбумин дал отрицательный результат; 4 мая снова был введен 1 грамм кофеина, который повторили 5 мая. В этот день его общее состояние было неудовлетворительным — у собаки не было аппетита, и она отказывалась принимать кофеин. Поскольку собака потеряла 10 процентов своего веса, ее перевели исключительно на мясную диету, а дозу кофеина снизили до 0,5 грамма. После второй дозы ему стало плохо, и поэтому прием кофеина был прекращен. Прием возобновляли через пять дней, и кофеин вводили в возрастающих количествах, т.е. 18 мая по 0,5 грамма; 19 мая по 0,5; 20 мая по 1; 21 мая по 1 грамму в двух дозах по 0,5 каждая с интервалом в один час; 22 мая по 1 грамму. Собака стала раздражительной, но никаких других симптомов не наблюдалось. На следующий день от приема кофеина отказались. На следующий день, когда была введена та же доза кофеина, снова появились выраженная раздражительность и тремор. Поэтому эксперимент был прекращен.

Собака 22. Кобель-бульдог.

24 июня: Собака весила 13,7 кг. Диета состояла исключительно из мяса; 1 грамм кофеина давался через рот; развилась диарея; кофеин не давался в течение трех дней.

28 июня: Собака весила 13,6 кг, в 10 утра было дано 1,5 грамма кофеина

30 июня: принимается 1,75 грамма кофеина.

2 июля: Собака весила 13,5 кг; 2 грамма кофеина, или 0,15 грамма на килограмм, вызывали выраженную жажду, но не вызывали никаких других симптомов.

Собака 20. Женский.

12 мая: Вес - 7,7 кг. Соблюдайте диету с высоким содержанием углеводов, состоящую из риса - 100 грамм; сахара - 100 грамм; мяса и крекеров - в достаточном количестве для придания вкуса пище.

14 мая: Вес - 7,7 кг. Анализ мочи на альбумин и сахар дал отрицательные результаты. Моча была кислее лакмусовой бумажки.

17 мая: Вес 7,4 килограмма. Через три часа после кормления собака получила внутрь 0,5 грамма кофеина. Анализ мочи на сахар на следующий день был отрицательным, но присутствовали следы альбумина. Следует отметить, что дозы увеличивались постепенно и что симптомы наблюдались только после четвертой дозы в размере 0,1 грамма на килограмм. Позже углеводную диету заменили мясом, а прием кофеина прекратили на четыре дня. По истечении этого периода ежедневно в течение пяти дней давали 100 мг кофеина на килограмм, а затем дозу очень постепенно увеличивали. Дважды возникала диарея, но других симптомов не было, второй приступ длился несколько дней. Ниже приводится полная запись эксперимента:

19 мая: 0,5 грамма кофеина в 11.45 утра

20 мая: 0,75 грамма кофеина в 12.45 утра

21 мая: 0,75 грамма кофеина в 12 часов дня; без сахара, без альбумина в моче.

22 мая: 0,75 грамма кофеина; в моче обнаружено то же состояние; симптомов нет.

23 мая: Похудеть на 7,5 кг; без кофеина.

24 мая: 0,75 грамма кофеина; очень выраженная дрожь.

25 мая: Без кофеина.

26 мая: 0,75 грамма кофеина.

27 мая: 0,75 грамма кофеина.

28 мая: 0,75 грамма кофеина.

29 мая: 1 грамм кофеина в двух дозах по 0,75 и 0,25 грамма.

30 мая: Без кофеина.

31 мая: Без кофеина; исключительно мясная диета.

1 июня: Без кофеина; исключительно мясная диета.

2 июня: Без кофеина, без сахара, без альбумина в моче.

3 июня: Вес 7,6 кг; 0,75 грамма кофеина; сахара в моче нет.

4 июня: Вес - 7,3 кг; 0,75 грамма кофеина; сахара в моче нет.

5 июня: Похудел на 7,5 кг; 0,8 грамма кофеина; выпил 500 мл воды; съел 200 граммов мяса.

6 июня: Вес 7,4 кг; 0,8 грамма кофеина; 500 куб. см мочи; выпил 500 куб. см воды; съел 200 г мяса; симптомов нет.

7 июня: Похудеть на 7,7 кг; 0,8 грамма кофеина в 10 приемов; 400 мл мочи, 500 мл воды, 200 граммов мяса.

8 июня: Похудение, 7,5 кг; 0,9 грамма кофеина, 450 куб. см мочи, 1 ч. л.; 200 граммов мяса, 500 куб. см воды.

9 июня: Похудение, 7,6 кг; 0,9 грамма кофеина, 1 ч. л.; 500 мл воды, 200 граммов мясокостной крошки; диарея и беспокойство в течение всего дня.

10 июня: Похудеть на 7,6 кг; 1 грамм кофеина, 500 мл воды, 200 г мяса, 480 мл мочи.

11 июня: Вес, 8 кг; 1 грамм кофеина, 470 куб. см мочи, 500 куб. см воды, 200 г мяса.

12 июня: Вес, 7,8 кг; 1 грамм кофеина, 710 куб. см мочи, 500 куб. см воды, 200 г мяса.

13 июня: 450 мл мочи, 500 мл воды, 300 г мяса.

14 июня: Вес - 7,9 кг; 1,2 грамма кофеина, 500 мл воды, 300 граммов мяса, 490 мл мочи.

15 июня: Вес 7,8 кг, 500 мл воды, 300 г мяса, 550 мл мочи.

16 июня: Похудеть на 8,0 кг, 1,2 г кофеина, 500 мл воды, 300 г мяса, добавить костную крошку, чтобы предотвратить диарею.

17 Июня: 500 мл воды, 300 г мяса, 450 мл мочи, диарея продолжается, добавлена костная пыль.

18 Июня. Вес 7,8 кг, 1,3 грамма кофеина, 300 граммов мяса, 500 куб. см воды, 300 куб. см мочи.

19 Июня: Собака очень хотела пить, выпила 1 литр воды и съела 350 граммов мяса; за последние 24 часа выделилось 960 куб. см мочи.

21 июня: Вес 7,5 кг, 1,5 грамма кофеина дано в 10 часов утра, в 2 часа дня - судороги и смерть. Эта собака получала в общей сложности 21,15 грамма кофеина в 25 приемах в течение 35 дней, что составляет в среднем 85 мг на килограмм в день.

Собака 19. Фокстерьер женского пола.

13 мая: вес 6,4 килограмма. Диета состояла из риса (100 граммов), сахара (100 граммов) и достаточного количества мяса и крекеров для придания вкуса пище. Исследование мочи показало наличие следов альбумина, но без сахара. Моча была кислой до лакмусовой бумажки. Через два дня моча была щелочной до лакмусовой бумажки. Там все еще было небольшое количество альбумина, но не было сахара.

17 мая: внутрь было введено 0,5 грамма кофеина. Исследование мочи, собранной на следующий день, по-прежнему показало наличие альбумина и отсутствие редуцирующих веществ. У собаки был тремор. Таким образом, кофеин не вводился.

19 мая: внутрь было введено 0,5 грамма кофеина.

20 мая: в 12.45 было скормлено 0,75 грамма кофеина. Ночью собаку вырвало, а на следующее утро наблюдалась дрожь. Собранную мочу исследовали на альбумин и сахар, но ни того, ни другого обнаружено не было.

21 мая в 12 часов дня было скормлено 0,75 грамма кофеина. Собака весила 6 килограммов, что, следовательно, означало потерю 0,4 килограмма. Испытывал ненормальную жажду и потерял аппетит, но никаких других симптомов отравления кофеином не наблюдалось.

22 мая: В 12 часов дня собаке снова дали 0,75 грамма кофеина. Исследование мочи на альбумин и сахар дало отрицательные результаты. Собака умерла в 4.15 вечера. Таким образом, смертельная доза для этой собаки составила 0,125 грамма кофеина на килограмм, а общее количество кофеина, потребляемого за шесть дней, составило 3,25 грамма, или 0,54 грамма в день, что составляет 90 мг на килограмм.

Собака 21. Белая самка быка.

Эта собака содержалась на диете, состоящей исключительно из мяса, и ей давали воду в неограниченном количестве. Ежедневно в течение семи дней вводилось от 0,5 до 0,6 грамма кофеина; затем дозы были увеличены и вводились с более длительными интервалами. Никаких симптомов воздействия кофеина не наблюдалось до приема дозы в 1,5 грамма, когда на

следующий день была замечена диарея. В следующей записи приведены подробности эксперимента:

Дата.	Вес.	Кофеин.	Финики.	Вес.	Кофеин.
	<i>Килограммы.</i>	<i>Граммы.</i>		<i>Килограммы.</i>	<i>Граммы.</i>
7 Июня	12,5	0,5	16	июня	0.8
8 Июня	июня	.5	18 Июня	12.9	1.0
9 Июня	12.5	.5	21 Июня	13.4	1.2
10 Июня	12.3	.6	24 Июня	13.3	1.5
11 Июня	12.3	.6	25 Июня	⁽¹⁾	(1)
.0	12	июня	.6. 27	13,5	1,5
13	12,3	.6	30	13,5	1,75
14	12,3	.8			

¹ Диарея.

2 июля: 11.30 утра, перорально получено 2,0 грамма кофеина; 1.30 часа дня, столбняк, собака умерла. Общее количество кофеина, которое скормливали собаке № 21 за 25 дней эксперимента, составляло 14,45 грамма, или в среднем 578 мг в день, что составляет примерно 42-43 мг на килограмм массы тела.

Несмотря на разнообразие методов проведения экспериментов, в некоторых полученных результатах наблюдалось поразительное единообразие. Все эксперименты серии показали отсутствие кумулятивного действия кофеина. Представленные экспериментальные данные указывают на то, что умеренно большие дозы можно вводить с интервалом примерно в 24 часа, не вызывая никаких симптомов нервного или любого другого расстройства. Это проиллюстрировано в тестах на собаке 11, которые носили предварительный характер. У этого испытуемого ежедневно в течение нескольких дней принималось от 100 до 150 мг кофеина на килограмм без каких-либо изменений. Позже в ходе эксперимента, после введения больших доз, наблюдались только легкие симптомы, такие как тремор. Дополнительные доказательства отсутствия кумулятивного действия кофеина были предоставлены результатами следующих экспериментов:

Собака №23 получала 142 мг кофеина на килограмм в течение трех дней подряд. Его общее состояние указывало на то, что эти количества кофеина были токсичными, но он выжил. В другой серии тестов, проведенных после того, как ему разрешили отдохнуть несколько дней, у него снова не было выявлено никакой кумуляции препарата, поскольку на этот раз он выдержал серию тестов большей продолжительности, чем первый.

Гораздо лучшую иллюстрацию отсутствия кумулятивного действия препарата дают эксперименты на собаке № 20. В этом случае прием от 100 до 125 мг кофеина на килограмм веса в течение 10 дней подряд не вызвал каких-либо заметных эффектов. Единственными

наблюдаемыми симптомами были диарея и беспокойство. Таким образом, эти эксперименты показывают, что выведение и разложение кофеина, по-видимому, осуществляется организмом в течение двадцати четырех часов или около того.

Эксперименты на собаке 19, однако, составляют исключение — третья доза в 125 мг кофеина на килограмм оказалась смертельной. Очень низкое содержание белка в рационе этой собаки наводит на мысль как возможная причина более низкой устойчивости к кофеину у этого субъекта. Но можно заметить, что такая же диета была применена и к собаке 20-ти лет, которая выдерживала такое количество кофеина гораздо дольше. Присутствие следов альбумина в моче собаки 19 также недопустимо как причина разницы в токсичности кофеина у этой собаки, поскольку моча собаки 20 также содержала следы альбумина. Щелочная реакция мочи вместе с тем фактом, что первая доза всего 60 мг кофеина на килограмм вызвала симптомы токсикоза, предполагает наличие ненормального состояния, которое, по всей вероятности, стало причиной смерти данного субъекта при указанных условиях.

В большом количестве экспериментов с кофеином, проведенных в этой лаборатории, было замечено, что симптомы, вызванные кофеином, часто исчезали при продолжении приема той же дозы препарата. Таким образом, собаку 19 вырвало, когда количество кофеина увеличили до 125 мг на килограмм. Когда это количество повторили на следующий день, рвоты не было. Аналогичные наблюдения были проведены на собаках 11 и 23, а также на других собаках. У № 22 сначала развилась диарея; однако, когда через несколько дней введение кофеина возобновили, диареи не было. В других экспериментах, проведенных в этой лаборатории, симптомы нервной раздражительности, вызванные кофеином, исчезали при продолжении лечения.

Поэтому было интересно выяснить, повысится ли устойчивость к кофеину при продолжении приема постепенно увеличивающихся доз препарата. При введении доз 150 и более разрешенные интервалы обычно превышали 24 часа. Между двумя последовательными приемами разрешалось пройти два, а иногда и три дня. Это было сделано для того, чтобы дать время на восстановление после возможных изменений, вызванных большими дозами кофеина, и, таким образом, предотвратить суммирование эффекта. Таким образом, в рассмотренных экспериментах № № 11, 23, 20 и 19 токсичность кофеина, по-видимому, не выше, чем в экспериментах по острой интоксикации кофеином у собаки. Однако считалось, что большие начальные дозы или быстрый переход на большие дозы, когда количества, использованные вначале, были небольшими, могли иметь какое-то отношение к неспособности вызвать заметную степень переносимости. Таким образом, эксперимент на собаке 21 года был проведен путем введения от 40 до 60 мг на килограмм в течение восьми дней, а затем увеличения дозы, но толерантность вызвать не удалось, как показано в протоколе эксперимента.

Серия В.

Согласно исследованиям Читтендена,¹⁶ низкобелковая диета улучшает общий обмен веществ в организме, снижает утомляемость и, следовательно, соответственно повышает физическую энергию. Таким образом, оправдано ожидание, что защита организма от вредных веществ, вводимых в организм, значительно улучшается при такой диете, тем самым повышая его сопротивляемость ядам. Эксперимент Ханта по этому вопросу, также цитируемый Читтенденом, подтверждает эту точку зрения. Он обнаружил, что мыши, питавшиеся в основном углеводами

или продуктами, содержащими лишь небольшое количество белка, были более устойчивы к ацетонитрилу. Поэтому было интересно выяснить, различается ли токсичность кофеина при схожих условиях питания.

Всем собакам этой серии был предоставлен фиксированный рацион с одинаковой калорийностью, но содержание белка у трех животных составляло примерно треть от количества, которым обычно кормят собак. Сначала кофеин вводили подкожно, но у всех собак, получавших низкобелковую диету, развились абсцессы в месте инъекции, в то время как ни у одной из собак, получавших высокобелковую диету, местной реакции не наблюдалось. Затем было начато пероральное кормление, которое продолжалось на протяжении всего эксперимента в каждом случае. Начальная доза составляла 50 мг на килограмм, которую давали ежедневно в течение семи-девяти дней. Затем дозу постепенно увеличивали на 25 мг на килограмм; 75 мг на килограмм вводили в течение одного-двух дней, 100 мг в течение двух-трех дней, 125 мг в течение одного-двух дней, 150 мг в течение одного-двух дней и разовую дозу 175 мг. Следует отметить, что иногда приходилось выдерживать интервал в один день, в течение которого не употребляли кофеин.

Собака 30. Черно-подпалая гончая, кобель.

Собака находилась под наблюдением около восьми недель до начала эксперимента и получала диету с высоким содержанием белка. Затем ей давали 50 мг кофеина в течение девяти дней подряд. На десятый день дозу увеличили до 75 мг на килограмм. Поскольку симптомов не возникло, дозу увеличили до 100 мг на килограмм, и скармливали с интервалом в один день. Затем дозу повысили до 125 мг на килограмм. Впервые с момента введения препарата появились симптомы; они были замечены через несколько часов после кормления и сохранялись в течение следующего дня. Хотя аппетит был хороший, в этот день кофеин не давали. На следующий день эту дозу повторили. Поскольку симптомы не были серьезными, в течение следующих трех дней ежедневно давали 150 мг на килограмм, пока не было достигнуто 175 мг на килограмм. Эта доза оказалась смертельной в течение шести часов. Запись эксперимента приведена ниже:

9 октября: Вес, 9 кг, на полноценной азотной диете, получала ежедневно 0,724 грамма азота на килограмм, или 87 калорий на килограмм, получала 18 граммов мяса на килограмм, 4 грамма свиного сала на килограмм, 3 грамма углеводов на килограмм, костную пыль без ограничений.

3 ноября: Взвешивание, 9,10 кг.

10 ноября: Взвешивание, 9 кг.

20 ноября: Вес, 9,55 кг.

29 ноября: Вес, 8,70 кг.

6, 7, 8 и 9 декабря: Получали подкожно 22 куб. см 2% кофеина. Состояние хорошее, место инъекции в норме.

10, 11, 12, 13 и 14 декабря: Принимала внутрь 0,4375 грамма кофеина, что равно 0,050 грамма на килограмм, симптомов нет, аппетит и общее состояние хорошие.

15 декабря: 11.30 утра, принял внутрь 0,6563 грамма кофеина, или 0,75 грамма на килограмм, симптомов нет, аппетит хороший, состояние отличное.

16 декабря: 11 утра, принял внутрь 0,870 грамма кофеина, или 0,1 грамма на килограмм, вес 8,70 кг, симптомов нет.

17 декабря: Кофеин не давать.

18 декабря: Получил 0,870 грамма кофеина, или 0,1 грамма на килограмм, симптомов нет.

20 декабря: в 2.45 утра получил 1,0875 грамма кофеина, или 0,125 на килограмм; в 4 часа дня с готовностью ел, казался очень неудобным и больным.

21 декабря: 9 утра, скованность в мышцах, но других симптомов нет, аппетит хороший, кофеин не дают.

22 декабря: 11 утра, получил 1,0875 грамма кофеина, или 0,125 грамма на килограмм; 3 часа дня, подавлен и болен, но других симптомов не наблюдается.

23 декабря: 11.30 утра, получил 1,305 грамма кофеина, или 0,150 грамма кофеина на килограмм; в 1.30 вечера, по-видимому, сильно болен, но других симптомов нет, аппетит хороший.

24 декабря: 10 утра, получил 0,175 грамма кофеина на килограмм; в 4 часа дня, когда его собирались покормить, упал и умер; вскрытия не проводилось.

Общее количество кофеина, полученного собакой 30, составило 11,3458 грамма в течение восемнадцати дней. Таким образом, среднесуточное количество на килограмм составляло 72 мг. Фекалии стали неприятными, когда количество кофеина было увеличено до 75 мг на килограмм. Следует отметить, что у этой собаки аппетит был неизменно хорошим до дня ее смерти. Является ли это причиной его резистентности к кофеину или нет, будет обсуждено позже.

Собака 32. Белая, кобель, молодая.

Несмотря на быстрый рост, вес этой собаки оставался постоянным, но она выглядела анемичной. Она получала диету с высоким содержанием белка до 3 декабря, когда рационы были увеличены на треть. Эта собака находилась под наблюдением с 26 октября по 6 декабря, когда было начато введение кофеина. Затем он получал 50 мг кофеина на килограмм ежедневно в течение девяти дней подряд без каких-либо эффектов, когда дозу увеличили до 75 мг на килограмм, затем до 100 мг на килограмм. Эта доза была дополнительно увеличена до 150 мг на килограмм, не вызывая симптомов, что было повторено на следующий день. Поскольку после такого количества кофеина симптомов не наблюдалось, скормливали 175 мг на килограмм. Однако эта доза оказалась смертельной в течение двух часов. Ниже приводится протокол эксперимента:

26 октября: Взвешивание, 6,90 кг.

3 ноября: Взвешивание, 6,90 кг.

10 ноября: Взвешивание, 6,90 кг.

20 ноября: Взвешивание, 6,90 кг.

29 ноября: Вес, 6,55 кг.

3 декабря: Помещен в клетку, рацион увеличен на треть.

6, 7, 8, 9 декабря: вес 6,30 кг; 12: 30 вечера, получил 16 куб. см 2% кофеина путем подкожной инъекции в спину, никаких симптомов не заметил, место инъекции в норме.

10, 14 декабря: 0,05 грамма кофеина на килограмм.

15 декабря: Принял внутрь 0,4725 грамма кофеина, симптомов нет.

16 декабря: Получено 0,655 грамма кофеина, 0,100 грамма на килограмм.

17 декабря: Кофеин не давать.

18 декабря: Принимала 0,655 грамма кофеина в день, 0,100 грамма на килограмм, симптомов нет.

20 декабря: Получено 0,8188 грамма кофеина, 0,125 грамма на килограмм, симптомов нет, аппетит хороший.

21 декабря: Получил 0,9825 грамма кофеина, 0,150 грамма на килограмм, испытывал некоторый дискомфорт, других симптомов нет.

22 декабря: Получил 0,9825 грамма кофеина, 0,150 грамма на килограмм, никаких симптомов, кроме некоторого беспокойства.

23 декабря: 9 утра, симптомов нет, аппетит хороший; в 11.30 утра получил 1,146 грамма кофеина, 0,1759 грамма на килограмм; в 1.30 утра умер при попытке выбраться из клетки, перед смертью наблюдалось тоническое сокращение конечностей.

Количество кофеина, полученного в течение всего периода эксперимента, составило 9,2223 грамма, или в среднем в день примерно 80 мг на килограмм, и, следовательно, на 10 процентов больше, чем получала собака № 30. Следует отметить, что аппетит у собаки № 32 также был одинаково хорошим, и что она получала диету с очень высоким содержанием белка, которая также имела очень высокую калорийность.

Вскрытие (собака 32 года).— В желудке наблюдалось сильное воспаление слизистой оболочки, особенно на дне и привратниковой части. Гастрит был более выражен в пилорической части, и воспалительное состояние распространялось по всему ходу тонкой кишки, что сопровождалось многочисленными геморрагическими участками и густым катаральным экссудатом на слизистой оболочке. В толстом кишечнике содержалось довольно большое количество паразитов, вероятно, круглых червей. Печень была увеличена, а киста желчного пузыря хорошо заполнена. Селезенка также была значительно увеличена, почки казались нормальными, все другие органы казались нормальными.

Собака 31. Черный спаниель, кобель.

Эта собака находилась под наблюдением за месяц до экспериментов с кофеином. Затем в течение девяти дней вводили обычную начальную дозу. При подкожном введении препарата не

наблюдалось признаков местного раздражения, но присутствовали симптомы токсичности. Однако они исчезли при пероральном введении препарата. Поэтому доза была увеличена до 75 мг на килограмм. Это, как будет видно, привело к летальному исходу в течение шести часов. Диета с высоким содержанием азота, такая же, как № 30.

3 ноября: Вес 10.250 кг.

10 ноября: Взвешивание, 10,25 кг.

20 ноября: Взвешивание, 10,30 кг.

1 декабря: Посажен в клетку.

6, 7, 8, 9 декабря: вес 10,20 кг; получил 26 куб. см 2% кофеина подкожно, место инъекции в норме.

6 декабря: Очень беспокойный и возбужденный, скулил при обращении, как будто болели мышцы, казался больным.

10-14 декабря: Состояние хорошее, принимала внутрь 0,51 грамма кофеина ежедневно, никаких примечательных симптомов нет, аппетит остается хорошим, с небольшими перерывами.

15 декабря: 11.30 утра, получил 0,765 грамма кофеина в рот (0,075 грамма на килограмм); в 2 часа дня, был подавлен духом, казался больным и испытывал дискомфорт; в 4.15, когда собирался покормиться, животное вскочило, а затем упало замертво.

Вскрытие (собака 31): Легкие перегружены; сердце наполнено кровью и содержит небольшое количество окрашенной кровью жидкости в перикардальном мешке. Печень сильно перегружена, мягкая и рыхлая; желчный пузырь раздут желчью; в почках обнаружено воспаление коры головного мозга; селезенка бледная, нормального размера и консистенции; желудок практически пустой, на слизистой пилорической части обнаружен тяжелый гастрит с густым катаральным экссудатом. Это катаральное воспаление распространилось на двенадцатиперстную кишку; в оставшейся части тонкой кишки наблюдалось легкое воспаление; толстая кишка выглядела практически нормальной. Общее количество кофеина, полученного 31 собакой в течение 10 дней, составило 5,395 мг, или в среднем 53,9 мг на килограмм в день. Эта необычно низкая устойчивость к кофеину (которая была практически единственным случаем во всех экспериментах на собаках, представленных в этом исследовании) предполагает наличие какого-то ненормального состояния. Кровянистый экссудат в полости перикарда, указывающий на перикардит, который, вероятно, вызывает вторичные изменения сердечной мышцы, может рассматриваться как возможная причина повышенной токсичности кофеина в данном случае.

Собака 29. Кобель фокстерьера, черный.

Эту собаку держали на диете с низким содержанием азота почти пять недель, прежде чем начали давать кофеин. Затем прием 50 мг кофеина на килограмм веса продолжался в течение восьми дней без каких-либо симптомов токсичности. Затем было назначено обычное увеличение дозы — 75 мг на килограмм, — за которым последовало проявление симптомов.

Однако дальнейшее увеличение до 100 мг на килограмм не дало видимого эффекта. Тем не менее, было сочтено целесообразным приостановить прием кофеина на один день. Затем те же дозы повторяли в течение двух дней подряд. При отсутствии симптомов давали 125 мг на килограмм. Поскольку наблюдались симптомы токсикоза и особенно потеря аппетита, на следующий день собаке не давали кофеин. Поскольку к настоящему времени ее аппетит улучшился, эксперимент с большими дозами был возобновлен. Смерть наступила после второй дозы в 150 мг на килограмм. Протокол следующий:

Вес, 9,90 кг. Азотная диета на одну треть. Получает 0,269 грамма азота на килограмм (88,269 калории на килограмм).

3 ноября: Взвешивание, 9,85 кг.

10 ноября: Вес - 9,55 кг.

12 ноября: Взвешивание, 9,40 кг.

29 ноября: Вес - 9,85 кг.

6 декабря: Вес 9,90 кг; в 11.35 утра получил 25 мл 2-процентного раствора кофеина путем подкожной инъекции в спину; в 4 часа дня симптомов нет, аппетит хороший.

7-9 декабря: Получил 25 мл 2% раствора кофеина —подкожная инъекция, симптомов нет, область инъекции воспалена и опухла.

10, 13 декабря: В месте инъекции наблюдалось усиление воспаления, получал 0,495 грамма кофеина (50 мг на килограмм) в 30 граммах мяса ежедневно без каких-либо симптомов.

14 декабря: 12 часов дня, принял внутрь 0,7425 грамма кофеина (0,075 на килограмм); в 2.30 дня, беспокойный.

15 декабря: 11.30 утра, принял внутрь 0,7425 грамма кофеина; 2 часа дня, настроение подавленное, хотя аппетит по-прежнему хороший.

16 декабря: вес 9,50 килограмма; в 3.15 пополудни принял внутрь 0,9509 грамма кофеина; в 4.50 пополудни симптомов нет.

17 декабря: Животное отдохнуло.

18 декабря: Принял внутрь 0,950 грамма кофеина, симптомов нет.

19 декабря: Принял внутрь 0,9509 грамма кофеина, симптомов нет.

20 декабря: в 2.45 утра, получил 1.1875 грамма кофеина (0.125 грамма на килограмм); в 4 часа дня, беспокоен и сильно болен; ел совсем немного.

21 декабря: 9 утра, все еще ощущаю дискомфорт, мне разрешили отдохнуть, кофеин не давали, постепенно восстанавливается аппетит.

22 декабря: 11 утра, получил 1,875 грамма кофеина; в 3 часа дня казался больным, но других симптомов не проявлял, аппетит хороший.

23 декабря: в 9 утра у него не было симптомов, характерных для предыдущего дня, ел понемногу, казался больным; в 11.30 утра получил 1,425 грамма кофеина (0,150 грамма на килограмм); в 1.30 выглядел и вел себя как очень больной, других симптомов не было; в 3.45 при попытке выбраться из коробки опрокинулся на спину, у него были судороги, он хныкал, одышка, умер в течение 30 секунд.

Вскрытие: Желудок имел признаки легкого воспаления; тонкая кишка воспалена, на слизистой оболочке имеются геморрагические участки; печень набухшая и рыхлая; селезенка в норме; почки слегка перегружены; другие органы выглядели нормально. Общее количество кофеина, которое скармливали собаке 29, составило 12,135 грамма за 18 дней. Таким образом, среднесуточное количество на килограмм составляло 67,68 мг.

Собака 28. Кобель фокстерьера.

Диету с низким содержанием азота начали примерно за четыре недели до приема кофеина; затем в течение семи дней подряд давали 50 мг кофеина. После первой дозы наблюдалась частичная потеря аппетита. По мере проведения эксперимента потребность в еде неуклонно уменьшалась, а кал становился зловонным. Симптомы интоксикации проявились в начале эксперимента, и рвота возникла после четвертой дозы. Затем собаку перевели на диету, состоящую исключительно из мяса. После перерыва в 10 дней давали 109 мг кофеина на килограмм. Поскольку симптомов не было, на следующий день дозу увеличили до 125 мг на килограмм. Эта доза оказалась смертельной в течение 16-20 часов.

Эта собака была упитанной и сильной, весила 12,25 кг, ежедневно получала 0,269 грамма азота на килограмм (88,269 калории на килограмм).

3 ноября: Взвешивание, 11,75 кг.

10 ноября: Вес - 11,95 кг.

20 ноября: Вес 11,20 килограмма. Все это время содержался в холодном, плохо проветриваемом помещении, переведен в теплое помещение с постельными принадлежностями и хорошей вентиляцией.

29 ноября: Вес - 11,95 кг.

1 декабря: Посажен в клетку; вес 11,95 кг.

6 декабря: Вес 11,95 кг; в 11.45 утра получил 0,050 грамма кофеина на килограмм; затем получил 30 куб. см 2-процентного кофеина (0,6 грамма) практически за одну подкожную инъекцию; в 4.30 вечера съел только часть пищи.

7 декабря: в 10.25 утра получил 30 куб. см 2-процентного кофеина путем подкожной инъекции (0,6 грамма, или 50 мг, на килограмм); в 1.45 дня казался чувствительным к прикосновениям, не хотел есть, был подавлен духом.

8 декабря: 11.40 утра, получил 30 куб. см 2-процентного кофеина путем подкожной инъекции (50 мг на килограмм); 1 час дня, подавлен духом, задние лапы казались несколько одеревеневшими, нет желания регулярно есть, место инъекции воспалено.

9 декабря: 10.50 утра, получил 30 куб. см 2-процентного кофеина путем подкожной инъекции (50 мг на килограмм); в 2.30 ночи, у него была рвота, нет желания принимать обычную пищу.

10 декабря: Воспаление места инъекции и очень выраженный отек; в 2 часа дня получил 0,5975 грамма кофеина, или 50 мг на килограмм, с 30 граммами мяса, отказался от обычной пищи.

11, 12 декабря: Принял внутрь 0,5975 грамма кофеина, симптомов нет, кроме отказа от обычной пищи, кал зловонный.

13-22 декабря: Сажусь исключительно на мясную диету, высокая температура, без кофеина, вес 10 кг, аппетит хороший, кал зловонный.

22 декабря: 12 часов утра, вес 11 килограммов, принял внутрь 1,2 грамма кофеина (0,109 грамма на килограмм); в 4 часа дня симптомов нет.

23 декабря: 11.30 утра, получил 1,375 грамма кофеина (0,125 грамма на килограмм), его вырвало едой предыдущего дня, но он не заметил ни кофеина, ни капсул в рвотных массах; 4.30 вечера, никаких симптомов, казался в хорошем настроении, аппетит хороший, мяса не ел, поэтому ему давали корм с низким содержанием азота, из которого он съел примерно четверть.

24 декабря: 9 утра, найден мертвым, окоченевшим и холодным. Наиболее поразительным эффектом кофеина у этой собаки является усиление гниения в кишечнике. Кал все еще был зловонным через 10 дней после прекращения приема кофеина.

Вскрытие, собака 28 лет: Желудок частично заполнен непереваренной пищевой массой; слизистая показала сильное воспаление; в тонком кишечнике наблюдался геморрагический энтерит на всем протяжении; в толстом кишечнике также наблюдалось легкое воспаление; печень была наполнена; селезенка выглядела нормальной; почки слегка перегружены в кортикальной части; другие органы выглядели нормальными.

Собака 24. Бело-подпалый кобель: Был переведен на низкобелковую диету за шесть недель до начала экспериментов с кофеином. Затем вводили начальную дозу 50 мг на килограмм в течение восьми дней подряд. Единственными симптомами, наблюдавшимися в течение этого периода приема кофеина, были симптомы гниения в кишечнике. Зловонные фекалии были замечены уже после введения первой дозы кофеина. При повторном приеме второй дозы 75 мг кофеина появились легкие симптомы, но ни одного из них не наблюдалось даже при повышенном количестве кофеина.

Диета на одну треть состоит из азота. Ежедневно получает 0,269 грамма азота на килограмм (88,269 калории на килограмм).

26 октября: Вес 11,15 кг. Пища состояла из 5 граммов крекерной муки на килограмм; мяса - 3 грамма на килограмм; свиного сала - 2 грамма на килограмм; тапиоки - 10,69 грамма на килограмм. Хранят в холодном, сыром помещении с плохой вентиляцией до 20 ноября.

3 ноября: Взвешивание, 11 кг.

10 ноября: Взвешивание, 10,75 кг.

20 ноября: Вес 10,55 кг; переведен в теплую комнату с постельными принадлежностями и хорошей вентиляцией.

29 ноября: Вес, 10,85 кг.

1 декабря: Посажен в клетку.

6 декабря: Вес 10,90 кг; 11.25 утра, получил 28 куб. см 2% кофеина подкожно в бок, ниже плеч, область промыта спиртом и эфиром, введено примерно 50 мг на килограмм, симптомов нет.

7 декабря: 10.15 утра, получил подкожную инъекцию 28 куб. см 2% кофеина; кал мягкий и очень зловонный; 1 час дня, подавленный духом, глаза тусклые.

9 декабря: 10.45 утра, получил 25 мл 2% раствора кофеина подкожно, кал все еще зловонный, место инъекции воспаленное и опухшее, других симптомов нет.

10 декабря: Воспаление в области инъекции более выражено; в 2 часа дня дали 0,5449 грамма кофеина и 30 граммов мяса; в 4 часа дня накормили, симптомов нет, кал зловонный.

11 декабря: 12 утра, получил 0,5459 грамма кофеина и 30 граммов мяса, симптомов нет, кал зловонный.

12, 13 декабря: Принимала 0,5459 грамма кофеина ежедневно, не замечая никаких симптомов.

14 декабря: 12 утра, получил 0,817 грамма кофеина (75 мг на килограмм); в 2.30 ночи, беспокоен и испытывает дискомфорт, других симптомов нет.

15 декабря: 11.30 утра, принял внутрь 0,8175 грамма кофеина; в 2 часа дня, был подавлен духом, вел себя как больной, других симптомов не было.

16 декабря: Вес 11 кг; в 11 утра принял внутрь 0,100 грамма кофеина на килограмм (1,100 грамма), симптомов нет.

17 декабря: Отдохнул.

18 декабря: в 2.30 пополудни, принял внутрь 1.100 граммов кофеина; в 4 часа пополудни симптомов нет.

19 декабря: 12 часов дня, принял внутрь 1.100 граммов кофеина; в 4.15 пополудни, симптомов нет.

20 декабря: в 2.45 пополудни получил 1,375 грамма кофеина (0,125 грамма на килограмм); в 3.45 пополудни испытал рвоту — одна из капсул была найдена неповрежденной, другая разломана; в 4 часа пополудни, получал обычную диету, содержащую 1,3757 грамма кофеина в капсулах, съел большую часть этого в течение ночи, периодически скулил, нарушена координация движений, выглядел очень больным, но других симптомов не проявлял.

21 декабря, 9 утра, найден мертвым, окоченевшим и замерзшим.

Общее количество кофеина, полученного собакой 24, составляло от 10,109 до 11,484 грамма. Поскольку одна из вырванных капсул была неповрежденной, а другая разломана, количество, вероятно, составляло около 10,75 грамма. Смертельная доза в этом случае, несомненно, была

меньше 185 мг на килограмм — где-то между 125 и 185 мг. Вскрытие показало, что сердце в диастолу; задняя доля правого легкого сильно перегружена; печень набухла; киста желчного пузыря заполнена; селезенка выглядела нормальной; желудок хорошо заполнен полужидкой массой; в пилорической части желудка наблюдалось сильное воспаление слизистой оболочки; слизистая двенадцатиперстной кишки сильно воспалена с геморрагическими участками и катаральным экссудатом; в остальной части тонкой кишки также наблюдалось легкое воспаление; почки сильно набухли, брыжейка введена.

Сравнение смертельных доз кофеина в экспериментах на высокобелковой и низкобелковой диете не показывает большой разницы в устойчивости к кофеину, поскольку 175 мг на килограмм оказались смертельными для № № 30 и 32, в то время как № 29 умер после приема 150 мг на килограмм, а № 24 получил от 125 до 185 мг на килограмм. Более того, № 28, который был переведен с низкобелковой диеты на высокобелковую, сдался при приеме 125 мг на килограмм. Наблюдения, сделанные в течение экспериментального периода, однако, указывают на большую токсичность кофеина у испытуемых, находившихся на низкобелковой диете. Собака 30 продемонстрировала действие препарата, когда доза была увеличена до 125 мг кофеина на килограмм, в то время как в №32 150 мг на килограмм были получены без какого-либо проявления симптомов. Собака 31, которая также находилась на высокобелковой диете, очевидно, является исключением, и ее низкая устойчивость к кофеину может быть объяснена состоянием, обнаруженным при вскрытии. У других собак, получавших низкобелковую диету, симптомы интоксикации появились в начале эксперимента. В № № 29 и 24 это наблюдалось, как только количество кофеина было увеличено до 75 мг на килограмм. У собаки 28 лет первая доза кофеина 50 мг на килограмм была токсичной. Симптомы желудочно-кишечных расстройств были особенно заметны после употребления кофеина на низкобелковой диете. Может показаться, что это противоречит результатам экспериментов на собаках 11 и 20, в которых большие дозы кофеина не вызывали симптомов интоксикации. Но следует отметить, что диета, которая состояла почти исключительно из углеводов, давалась только во время приема кофеина, в то время как в экспериментах серии В испытуемые получали низкобелковую диету в течение нескольких недель до начала приема кофеина, и это продолжалось в течение всего периода приема кофеина. Следует отметить, что отсутствие кумулятивного действия в экспериментах предыдущей серии также наблюдалось у собак, получавших как высокобелковую, так и низкобелковую диету. Появление симптомов после приема меньших доз кофеина в последних экспериментах могло бы свидетельствовать о кумулятивном действии, но поскольку эти симптомы исчезали при продолжении приема вещества, кумуляция явно не показана. Следует напомнить, что желудочно-кишечные поражения, обнаруженные при посмертном исследовании, были обнаружены и у кроликов, подвергнутых аналогичному лечению. Предложенное объяснение, вероятно, применимо и к собакам.

Серия С.

Как уже указывалось в экспериментах по острой токсичности кофеина, молодые растущие собаки, вероятно, более устойчивы к кофеину, чем взрослые. На то, что это может быть справедливо и при хронической интоксикации кофеином, по-видимому, указывают следующие эксперименты.

Собака 33 года. Щенок черной суки. Вес 4 килограмма. Постоянно находилась на мясной диете.

22 декабря: в 2.30 пополудни получил 0,69 грамма кофеина (0,172 грамма на килограмм); в 3.15 пополудни никаких симптомов, за исключением того, что кал был зловонным.

23 декабря: 11.30 утра, получил 0,79 грамма кофеина (0,197 грамма на килограмм); 1.30 вечера, симптомов нет.

24 декабря: 11 утра, получил 0,87 грамма кофеина (0,2009 грамма на килограмм); 4 часа дня, симптомов нет.

Следует отметить, что единственным эффектом, полученным у собаки 33 при скормливание кофеина, было усиление гниения в кишечнике, хотя за три дня было дано 2,37 грамма кофеина. Дополнительные данные о влиянии возраста животных на устойчивость к кофеину казались желательными. Поэтому были проведены следующие эксперименты. Шестерых щенков из того же помета отняли от груди в возрасте от 7 до 8 недель и перевели на молочную диету. Трое из них получали эту диету в течение экспериментального периода. В трех других случаях мясо заменяли за несколько дней до начала приема кофеина, и это продолжалось до конца эксперимента. Кофеин давали перорально; начальная доза, которую вводили в течение нескольких дней, а затем постепенно увеличивали, составляя от 160 до 200 мг для каждой собаки, за исключением одной, которая получала только 100 мг на килограмм в течение нескольких дней, а затем увеличивала количество.

Был разрешен перерыв на несколько дней (в течение которого не давали кофеин). Это было сделано в связи с некоторыми проведенными в то же время исследованиями влияния кофеина на определенные компоненты мочи.

ЩЕНОК № 1.

Дата рождения.	Вес. Грамм.	Корм (молоко). чч.	Лечение (2% кофеина). чч.	Симптомы.
Апреля. 21	1,450	300	10.0	никаких симптомов.
Апреля. 22	1,520	300	10.0	Делать
Апреля. 23	1,450	250	10.0	Делать
Апреля. 24	1,375	250	10.0	Делать
Апреля. 25	1,420	250	10.0	Делать
Апреля. 26	1,390	250	нет.	
Апреля. 27	1,400	250	нет.	
Апреля. 28	1,405	250	нет.	
Апреля. 29	1,420	250	нет.	Пропущено червей.
30 апреля	1430	250	Нет.	До,
1 мая	1450	250	10.0	Симптомов нет.
2 Мая	1,515	250	15,0	Делай,
3 мая	1,475	250	15,0	Делай,

4 мая	1,495	250	15,0	Делай,
5 мая	1,515	250	22,0	Кажется скучным и ноет.
6 Мая	1,535	250	20,0	Жалоб.
7 Мая	1,525	250	20,0	Симптомов нет.
8 мая	1,530	250	20,0	До,
9 мая	1,500	250	23,0	Диарея; прошли глисты; тремор и ригидность ног; ноет.
10 Мая	1490	250	Нет.	Полностью оправился от последствий 9.
11 мая	1,535	250	25,0	Не может держать равновесие; постоянно тошнит.
12 Мая	1460	300	Нет.	Оправился от последствий.
13 Мая	1475	350	Нет.	В хорошем состоянии.
14 Мая	1,545	250	Нет.	
15 Мая	1550	250	Нет.	
16 Мая	1555	250	Нет.	
17 Мая	1,560	250	У 25,0	слюноотделение в клетке; ригидность мышц.
18 Мая	1450	250	Нет.	Слабость и одеревенение; диарея.
19 Мая	1500	250	Нет.	Симптомов нет.
20 Мая	1,565	250	Нет.	
21 Мая	1,545	250	Нет.	
22 Мая	⁽¹⁾	250	Нет.	
23 Мая	1,595	250	27,0	Тремор; неуклюжая походка; нарушение координации движений.
24 Мая	1495	250	27,0	Диарея; рвота; слабость и одеревенение; найден мертвым в 9 утра 25 мая.

1 Воскресенье.

Вскрытие: Выраженный застой в легких; печень очень бледная; стенка сердца повреждена; небольшое воспаление желудка и кишечника.

ЩЕНОК № 2.

Дата рождения.	Вес.	Корм (молоко).	Лечение (2% кофеина).	Симптомы.
	Грамм.	куб.	куб.	
21 апреля	1,350	300	5,0	Симптомов нет.

22 апреля	1,240	300	5,0	Есть,
23 апреля	1,250	200	7,5	Есть,
24 апреля	1,205	200	7,0	Есть,
25 апреля	1,220	200	7,0	Есть,
26 апреля	1,210	200	Нет.	
27 апреля	1,210	200	Нет.	
28 апреля	1,205	200	Нет.	
29 апреля	1,200	200	Нет.	Пропущено червей.
30 апреля	1210	200	Нет.	
1 Мая	1,220	200	10,0	Симптомов нет.
2 Мая	1,220	200	10,0	Сделай,
3 мая	1,235	200	10,0	Сделай,
4 мая	1,235	200	10,0	Сделай,
5 мая	1,235	200	17,0	Ноет.
6 Мая	1250	200	17,0	До,
7 мая	1235	200	15,0	Понос и глисты.
8 Мая	1250	200	15,0	Диарея.
9 Мая	1,165	200	18,0	Симптомы незначительны или отсутствуют вовсе.
10 Мая	1,235	200	Нет.	Симптомов нет.
11 Мая У	1300	200	20,0	Выделилось слюноотделение в клетке; отказывается от еды; поджимает задние лапы.
12 Мая	1,200	200	Нет.	Восстановлено.
1313 мая	1,215	200	Нет.	В хорошем состоянии.
14 Мая	1280	200	Нет.	
15 мая	1300	200	Нет.	
16 Мая	1310	200	Нет.	
17 Мая	1,310	200	20,0	Слюноотделение в клетке; жесткость; все симптомы.
18 Мая	1250	200	Нет.	Слабый и окоченевший.
19 Мая	1245	200	Нет.	Симптомов нет.
20 Мая	1310	200	Нет.	
21 Мая	1325	200	Нет.	
22 Мая	1325	200	Нет.	
23 Мая	1,325	200	22,0	Несколько напряженно.
24 Мая	1,315	200	22,0	Беспокоен; чешет глаза; болен.

ЩЕНКА НЕТ. 3.

Апреля. 21	1,215	300	нет.	
Апреля. 22	1,220	300	нет.	
Апреля. 23	1,220	200	нет.	
Апреля. 24	1,200	200	нет.	
Апреля. 25	1,205	200	нет.	
Апреля. 26	1,195	200	нет.	
Апреля. 27	1,200	200	(1)	
апреля. 28	1,215	200	нет.	
Апреля. 29	1,220	200	нет.	
Апреля. 30	1,200	200	нет.	
1 Мая	1,225	200	10.0	Симптомов нет.
2 Мая	1,230	200	10,0	Делают,
3 мая	1,235	200	10,0	Кашляют и скулят.
4 Мая	1,245	200	глистов сдали 10,0	.
5 Мая	1,270	200	17,0	Глаза кажутся тусклыми и постоянно чешутся.
6 Мая	1,260	200	17.0	Выглядит беспокойным и задирает задние лапы при ходьбе.
7 Мая	1,240	200	15,0	Глаза потускнели; прошли глисты; диарея.
8 мая	1,265	200	15.0	Постоянный кашель; очень беспокойный.
9 Мая	1240	200	18.0	12 часов дня; выделение слюны в клетке; завелись глисты; диарея; изо рта идет пена; не может держать равновесие; ригидность и тремор задних лап. 2.15, найден мертвым.

¹ Моча, выдавленная из мочевого пузыря.

Вскрытие: сильный застой в легких; катаральный гастрит; легкий энтерит с небольшими участками геморрагии на слизистой оболочке.

ЩЕНОК № 4.

Дата рождения.	Вес.	Питание.	Лечение (2% кофеина).	Симптомы.
	Грамм.	Молоко куб. см.	куб.см.	
28 апреля	1,670	300		

29 апреля	1,670	300		
30 апреля	1,670	300		
1 мая	1,690	300		
2 мая	1,690	300		
3		300		
4 мая	1,720	300		
5 мая	1,735	300		
		<i>Мясо</i>		
		<i>(грамм).</i>		
6 мая	1,760	60		
7 мая	1,745	80		
8 мая	1,710	180		
9 мая	1,750	180		
10 мая	1,750	180		
11 мая	1,755	180	10,0	Симптомов нет.
12 Мая	1,730	180	Нет.	
13 Мая	1,785	180	Нет.	
14 мая	1835	115	10,0	Дел,
15	1820	115	10,0	Дел,
16	1835	115	10,0	глистов.
17 Мая	1,860	115	10,0	Кала мягкого и черного цвета.
18 мая	1,855	115	15,0	Тугоподвижность; потеря аппетита.
19 Мая	1,770	115	15,0	Потеря аппетита.
20 Мая	1,755	115	15,0	Делай.
21	1,780	115	17,0	Беспокойный.
В22 Мая		115	17,0	Кал мягкий и черный.
23 мая	1,785	115	17,0	Потеря аппетита.
24 Мая	1,795	115		Потеря аппетита; вырвало глистами.
25 мая	1,630	115	20,0	Потеря аппетита; глисты; кашель; диарея.
26 Мая	1600	115	23,0	Слабость; отсутствие аппетита; диарея; кашель.
27 мая				Найден мертвым, 9 часов утра

Вскрытие. Легкие равномерно перегружены; печень сильно перегружена; сердечная мышца бледная с участками геморроя; почки бледные с геморрагическими пятнами на поверхности и в корковом веществе; небольшое катаральное воспаление желудка и тонкой кишки.

ЩЕНОК № 5.

Дата рождения.	Вес.	Питание.	Лечение (2% кофеина).	Симптомы.
	<i>Граммы.</i>	<i>Молоко чч.</i>	<i>чч.</i>	
Апреля. 28	1,745	300		
апреля. 29	1,745	300		
апреля. 30	1,750	300		
1 мая	1,765	300		
2 мая	1,765	300		
3 мая		300		
4 мая	1,490	300		
5 мая	1,805	300		
		<i>мяса (граммов).</i>		
6 мая	1,815	60		
7 мая	1,825	80		
8 мая	1,770	180		
9 мая	1,795	180		
10 мая	1,805	180		
11 мая	1,800	180	10,0	Симптомов нет.
12 Мая	1,720	180	Нет.	
13 Мая	1815	180	Нет.	
14 мая	1845	115	10,0	До,
15мая	1830	115	10,0	До,
16	1815	115	10,0	Потеря веса; других симптомов нет.
17 Мая	1,830	115	15,0	Симптомов нет.
18 Мая	1,835	115	15,0	Жесткости.
19 Мая	1,825	115	15,0	Симптомов нет.
20 Мая	1,850	115	15,0	Немного жестковато.
21 Мая	1,835	115	17,0	Симптомов нет.
22 Мая		115	17,0	
23	1820	115	17,0	До.
24	1835	115	20,0	До.
25	1840	115	20,0	Кал мягкий и черный.
26 Мая	1,820	115	23,0	

27 мая	1,840	115	25,0	Немного напряженный.
28 Мая	1,830	115	25,0	
29 мая		115	Нет.	
30 Мая		115	Нет.	
31 Мая	1770	115	Нет.	
1 Июня	1,765	115	25,0	Диарея; ригидность в задних лапах.
2 Июня	1,750	115	27,5	Понос и глисты.
3 Июня	1 635		27,5	человек были парализованы; их вырвало; умерли в 3 часа ночи

ЩЕНОК № 6.

Дата рождения.	Вес. <i>Граммы.</i>	Питание. <i>Молоко, куб. см.</i>	Лечение (2% кофеина). <i>куб.см.</i>	Симптомы.
28		300		
29	1,280	300		
30	1,290	300		
1 мая	1,315	300		
2 мая	1,330	300		
3		300		
4 мая	1,360	300		
5 мая	1,365	300		
		<i>Мясо</i>		
		<i>(грамм).</i>		
6 мая	1,395	60		
7 мая	1,365	80		
8 мая	1,340	180		
9 мая	1,380	180		
10 мая	1,400	180		
11 мая	1,425	180	14,5	Симптомов нет.
12 Мая	1470	180	Нет.	
13 Мая	1485	180	Нет.	
14 Мая	1,510	115	14,5	Дел,
15	1,500	115	14,5	Дел,
16	1,485	115	14,5	глистов.

17 мая	1480	115	14,5	
18 мая	1485	115	19,5	Кал мягкий и черный; почти диарея.
1919	1,495	115	19,5	
20 мая		115	19,5	Чешет глаза и гоняется за своим хвостом.
В21 Мая	1500	115	17,0	
22 мая		115	17,0	
23 мая	1,470	115	17,0	
24 мая	1,465	115	20,0	
25 мая	1,450	115	20,0	Кал мягкий и черный.
26 Мая	1450	115	23,0	Диарея и глисты.
27 Мая	1355	115	23,0	Отказались от приема пищи.
28 мая	1270	115	23,0	Вывало червями, окоченел, на обоих глазах кожа.
29 Мая				Найден мертвым.

Максимальное количество вводимого кофеина - 362 мг на килограмм. Вскрытия нет.

Изучение результатов, полученных в экспериментах серии С, показывает, что молодые и растущие собаки переносят большое количество кофеина. У четырех субъектов этой серии, № № 1, 2, 3 и 6, не наблюдалось никакого эффекта при приеме умеренно больших количеств (от 160 до 200 мг на килограмм кофеина). Симптомы были замечены только тогда, когда это количество кофеина было увеличено с 50 до 60 процентов. Однако две другие собаки, № 4 и 5, из этой серии были менее устойчивы к кофеину, поскольку 0,16 грамма препарата на килограмм вызывали хорошо выраженные симптомы. Поскольку их кормили мясом, в то время как № 1, 2 и 3 получали молоко, разница в токсичности может быть обусловлена используемой диетой, но № 6, который также получал мясную диету, не продемонстрировал эффекта кофеина при скармливании 200 мг на килограмм. С другой стороны, следует отметить, что № 1 умер после приема 360 мг на килограмм, № 2 пережил дозу в 334 мг, в то время как № 3 умер после дозы в 322 мг на килограмм кофеина. Смертельные дозы для № № 4, 5 и 6 составили 287, 335 и 300 мг на килограмм соответственно. Хотя различия слишком малы, чтобы обосновать какой-либо определенный вывод относительно влияния молочной или мясной диеты на токсичность кофеина, результаты, тем не менее, предполагают разумную вероятность того, что кофеин более токсичен для молодых собак при исключительно мясной диете, чем при кормлении молоком. Однако совершенно очевидно, что устойчивость к кофеину в любом случае очень высока, почти в два раза выше, чем у взрослых испытуемых. Как показано в сериях А и В, в этих экспериментах от 125 до 175 мг на килограмм оказались смертельными для всех животных, кроме двух, в то время как симптомы токсичности проявлялись после гораздо меньших доз. В остальном поведение молодых собак по отношению к кофеину было таким же, как и у взрослых. Ни в одном случае в условиях этих экспериментов не наблюдалось ни кумуляции, ни переносимости. Результаты вскрытия также были схожими, поскольку гастроэнтерит был основным поражением, обнаруженным при макроскопическом исследовании. Однако в этой связи можно

было бы упомянуть, что симптомы кофеиновой интоксикации у молодых собак часто заметно отличались от симптомов, наблюдаемых у собак более старшего возраста. Сходство эффектов кофеина у молодых щенков и у кроликов было очень поразительным. У обоих после введения достаточного количества кофеина наблюдались тонизирующий эффект с клоническими судорогами. У взрослых собак большая доза кофеина обычно сопровождалась тоническими судорогами и почти мгновенной смертью.

Ежедневное скормливание щенкам умеренно большого количества кофеина в течение нескольких дней — в некоторых случаях до 10 дней — вызывало только легкие симптомы. Ни в одном из экспериментов серии С. Кумулятивного эффекта не наблюдалось. По-видимому, определенные функции организма переносят кофеин, но в этих экспериментах не удалось добиться общей переносимости организмом. Очевидно, что кофеин менее токсичен для взрослых собак на высокобелковой диете, чем на низкобелковой. У молодых и растущих собак кофеин несколько менее токсичен, когда в рационе преобладает молоко, а не мясо. Некоторые патологические состояния, по-видимому, повышают токсичность кофеина и у собак. Симптомы кофеиновой интоксикации, наблюдаемые у молодых собак, в некоторых отношениях отличаются от симптомов у взрослых животных и напоминают симптомы, наблюдаемые у кроликов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Во введении довольно подробно указывалось, что токсичность некоторых лекарств может быть неодинаковой для всех форм жизни. Это наблюдение также было сделано некоторыми исследователями, которые экспериментировали с кофеином на различных видах животных. Так, Маурел⁵⁵ заявил, что кофеин в два раза токсичнее для лягушки, чем для кролика, при приеме внутрь. С другой стороны, в ²⁶ экспериментах Френера, проведенных на домашних животных, не удалось выявить существенных различий в токсичности кофеина. По словам этого наблюдателя, лошади, по-видимому, более восприимчивы, чем крупный рогатый скот, козы и свиньи, поскольку минимальная токсичная доза одинакова для всех из них, в то время как устойчивость собаки к кофеину находится примерно посередине между устойчивостью лошади и других упомянутых животных. Однако следует отметить, что Френер провел всего 13 экспериментов. Очевидно, что этих данных недостаточно для формирования каких-либо выводов относительно токсичности кофеина, поскольку наиболее поразительным эффектом кофеина, наблюдаемым в представленной здесь работе, был сравнительно широкий диапазон вариаций устойчивости особей одного и того же вида к этому препарату. Было обнаружено, что это имело место даже тогда, когда условия эксперимента были примерно одинаковыми и наблюдались независимо от способа введения используемого препарата. Токсичность для разных людей также различалась как при острой, так и при хронической интоксикации. Именно по этой причине количество использованных тестов часто было довольно большим, поскольку никаких сколько-нибудь значимых выводов нельзя было сделать без усреднения результатов достаточно большого числа экспериментов. Кроме того, следует иметь в виду, что действие лекарственного средства может отличаться в зависимости от способа его введения в организм и что разные виды животных могут различаться в этом отношении. Это особенно верно в отношении некоторых веществ при пероральном введении, при этом диапазон токсичности для

определенных видов животных при таком введении намного выше, чем при подкожном или внутривенном введении.

Исследования⁵⁶ Мауреля представляют интерес в этой связи, поскольку его работа охватывает систематическое изучение токсичности большого количества веществ для кроликов, голубей и лягушек при пероральном, подкожном, внутривенном введении или при введении в мышцы. Согласно этому исследователю, диапазон изменения токсичности вещества наиболее широк при пероральном введении. Сульфоцианид калия, например, при пероральном введении примерно в 2,5 раза токсичнее для лягушки, чем для кролика. Гидробромид хинина в три раза токсичнее для лягушки, чем для голубя, в то время как для кролика он в два раза токсичнее, чем для голубя. При подкожном введении токсическая доза на килограмм веса практически одинакова для всех трех видов. Разница в устойчивости в зависимости от способа введения еще более заметна для сульфата спартеина. При пероральном введении токсичность для кролика в шесть раз выше, чем для лягушки, но при подкожном введении токсическая доза примерно одинакова для кролика и для лягушки. Связь способа введения с токсичностью дополнительно показана в следующих веществах: Для кролика минимальная смертельная доза на килограмм гидробромид хинина составляет 1,5 грамма при пероральном введении, 0,5 грамма при подкожном введении и 0,07 грамма при внутривенном введении, в то время как сульфат стрихнина в два раза токсичнее при внутривенном введении, чем при подкожном, и в шесть раз токсичнее, чем при пероральном введении. Способ введения, однако, не всегда влияет на токсичность вещества. Это становится очевидным при действии стрихнина на лягушек, у которых, согласно Маурелю⁵⁶, токсическая доза одинакова независимо от того, вводится ли она перорально или вводится в подкожные ткани. Это, по-видимому, справедливо и для других животных, что было продемонстрировано экспериментами Хэтчера³⁵ на кошке, в ходе которых он заметил, что стрихнин так же легко всасывается из полного желудка, как и из подкожных тканей. Эти результаты чрезвычайно интересны, особенно с учетом⁵⁷ работ Мауреля по этому вопросу, согласно которым он обнаружил, что вещество гораздо менее токсично при пероральном введении, чем при подкожной инъекции или внутривенно. Однако то, что это обобщение не допускает универсального применения, становится очевидным из работ различных экспериментаторов. Клод Бернар¹⁰ заметил, что курара при пероральном введении так же ядовита для голубей, как и при подкожном введении, в то время как Залеский,⁸⁶ обнаружил, что самандарин более токсичен для лягушек при введении в желудок, чем при инъекции в лимфатические мешочки. Наши эксперименты с кофеином также показывают, что обобщение Мореля не всегда соответствует действительности, поскольку в экспериментах с серыми кроликами было обнаружено, что минимальная смертельная доза при приеме внутрь, но умеренно выше, чем при подкожном введении.

Не менее интересным является наблюдение автора, что у морской свинки разница в токсичности между подкожными и внутрибрюшинными инъекциями очень незначительна, в то время как у кошки токсичность кофеина одинакова независимо от того, вводится ли он перорально или вводится в подкожные ткани, и заметно меньше при введении в брюшную полость. Эксперименты на собаках показывают значительные различия в эффективной дозе при пероральном введении, но было сделано интересное наблюдение, что токсическая доза при пероральном введении в некоторых случаях может быть меньше, чем средняя доза при подкожной инъекции. Если сравнить устойчивость к кофеину при подкожной инъекции

различных видов животных, над которыми проводились эксперименты в настоящем исследовании, то можно заметить, что серый кролик или бельгийский заяц, которые более устойчивы, чем другие используемые разновидности, потребляют больше кофеина пропорционально массе тела, чем другие животные.

Хотя было обнаружено, что минимальная смертельная доза была несколько больше для морской свинки, чем для серого кролика, когда кофеин вводили внутривенно, напротив, она была меньше при других путях введения и довольно близко соответствовала минимальной смертельной дозе для кроликов других разновидностей. Было обнаружено, что кошки, как и собаки, значительно менее устойчивы к кофеину, чем травоядные.

Существует ряд факторов, гораздо более важных, чем зоологические различия, которые влияют на токсичность кофеина. Некоторые из них - возраст, сезонность и патологические состояния. Поскольку эти факторы уже были подробно рассмотрены в соответствующих местах, дальнейшее обсуждение может показаться излишним, но из-за их важности для определения действия лекарственного средства желательно сделать на них акцент. Особенно это касается патологических состояний, связанных с токсичностью. Хотя при экспериментальной проверке предположения о снижении резистентности к кофеину при патологических состояниях не было получено положительных доказательств, в ходе этих экспериментов на кроликах было замечено, что у некоторых особей наступала смерть после небольших доз, которые обычно даже не являются токсичными. Результаты вскрытия указывают на наличие патологических состояний. То же самое наблюдалось в некоторых экспериментах на кошках и собаках. Следовательно, чрезвычайно вероятно, что болезнь изменяет реакцию организма на кофеин, а также на другие лекарственные средства.⁷⁸

То, что устойчивость к лекарственным средствам может варьироваться в зависимости от возраста субъекта, подтверждается рядом фармакологов. По словам Гинара,³⁰ молодых собак, кроликов и морских свинок очень чувствительны к морфину, в этом отношении они напоминают детей.^[E] Минимальная смертельная доза для этих животных примерно на треть меньше, чем для взрослого человека. Однако это не относится к детенышам других видов. Кошки в возрасте до 15 дней переносят вдвое большую токсичную дозу морфина, чем взрослая кошка. Молодые коровы и козы также более устойчивы к этому алкалоиду, чем взрослые особи. С другой стороны, по словам Ливона,⁵⁴ молодые морские свинки более чувствительны к алкалоидам, чем взрослые. Токсичность кофеина, как показано в настоящем исследовании, оказалась меньшей у молодых особей, чем у взрослых. У собак устойчивость молодых особей в некоторых случаях почти в два раза выше, чем у взрослых. Было обнаружено, что у кошек и кроликов разница была меньшей, чем у собак, но она была довольно заметной.

Влияние сезона на токсичность лекарств обсуждалось в разделе, посвященном экспериментам на морских свинках, которые были более устойчивы к кофеину осенью, чем в феврале и марте. Влияние времени года, по-видимому, зависит от животного, но оно также может отличаться в зависимости от используемого вещества. В⁶⁵ исследованиях Ное по этому вопросу было обнаружено, что кантаридин более токсичен для ежей в ноябре, чем в июле. Влияние сезона на морфин было иным, поскольку было замечено, что устойчивость ежей была выше в конце лета, чем в начале сезона.

Связь диеты с токсичностью лекарств была изучена Хантом.³⁹ Его эксперименты показывают, что это важный фактор устойчивости к ацетонитрилу. Представленные здесь исследования

влияния диеты на токсичность кофеина у кроликов ограничивались экспериментами с овсом и морковью и не выявили каких-либо изменений устойчивости к кофеину. Вопрос о диете при хронической интоксикации у собак, однако, наводит на мысль, что у этих животных диета может влиять на токсичность кофеина, хотя данные по этому вопросу далеки от удовлетворительных. Тем не менее, имеется достаточно доказательств, позволяющих предположить, что высокобелковая диета для взрослой собаки приводит к большей устойчивости животного к кофеину, и аналогичным образом растущая собака переносит большее количество кофеина на молочной диете, чем на мясной.

Это подводит нас к рассмотрению поведения кофеина при хронической интоксикации. Хотя как у кроликов, так и у собак отсутствие кумуляции было очевидным, в других отношениях наблюдались существенные различия в устойчивости к кофеину. В то время как кролик переносит более чем в два раза большую разовую дозу кофеина на килограмм веса собаки, результат при повторном введении препарата совершенно иной: кролик поддается длительному введению гораздо меньших доз препарата, чем собака. Вероятно, это связано с поражением желудочно-кишечного тракта, вызванным кофеином, который гораздо чаще вызывает потерю аппетита у кроликов, чем у собак. Богатый запас энергии у собаки позволяет этому животному выдерживать истощение гораздо дольше, чем кролику и другим травоядным. Разница в поведении кролика и собаки по отношению к кофеину интересна тем, что демонстрирует полное изменение резистентности при острой и хронической интоксикации. Из утверждения, приведенного во введении, очевидно, что размер разовой токсичной или смертельной дозы вещества никоим образом не является показателем активной степени его токсичности. Описанные здесь эксперименты с кофеином дают дополнительные доказательства того, что это верно, по крайней мере, для кроликов.

ОБЩЕЕ РЕЗЮМЕ И ВЫВОДЫ.

Токсичность кофеина для кролика зависит от способа его введения: наименьшая при пероральном введении и наибольшая при внутривенном. Токсичность при подкожных инъекциях на 15-20% выше, чем при пероральном введении, но примерно вдвое ниже при введении в брюшную полость. Не наблюдалось никакой разницы в токсичности кофеина независимо от того, вводился он в ягодичные или в поясничные мышцы. Было обнаружено, что при введении этим путем токсичность препарата на треть ниже, чем при введении в брюшную полость, но примерно на 30% токсичнее, чем при подкожных инъекциях. Было обнаружено, что белые или черные кролики менее устойчивы к кофеину, чем серые кролики.

Устойчивость морской свинки к кофеину, как и кролика, наиболее высока при приеме внутрь. Минимальная смертельная доза при внутрибрюшинных инъекциях меньше, но больше, чем при подкожных инъекциях, таким образом, отличаясь в этом отношении от кролика. Взрослая кошка менее устойчива к кофеину, чем морская свинка или кролик. Минимальная смертельная доза при пероральном введении такая же, как при подкожном, и меньше, чем при внутрибрюшинном введении. Было обнаружено, что минимальная смертельная доза для собак при пероральном введении такая же, как при подкожной инъекции, и почти такая же, как для кошки. Токсичность кофеина для морской свинки варьируется в зависимости от сезона года.

Возраст также является фактором токсичности кофеина, поскольку молодые животные более устойчивы к нему, чем взрослые животные старшего возраста; это было показано в экспериментах на кроликах, кошках и собаках. Симптомы отравления кофеином также были разными у щенков и у взрослых собак. Различные диеты, такие как морковь и овсянка, не влияли на резистентность кроликов и морских свинок к кофеину. Низкобелковая диета, как правило, снижает устойчивость собак к кофеину. Молодые растущие собаки менее устойчивы к кофеину на мясной диете, чем на молочной. Кофеин не накапливается в организме кролика или собаки, даже если принимать его в течение значительного периода времени. Некоторая степень толерантности может быть вызвана у кролика при определенных условиях, но не у собак в условиях экспериментов, проведенных в рамках данного исследования. Однако не исключена возможность того, что у собак может развиться толерантность к кофеину. Хотя кролик переносит гораздо большую разовую дозу кофеина, чем собака, в ходе экспериментов по изучению хронической интоксикации было обнаружено, что кролик менее устойчив к кофеину, чем собака. Токсичность кофеина, вероятно, повышается в патологических условиях, поскольку сравнительно меньшие дозы были смертельными для кроликов, кошек и собак, когда при вскрытии были обнаружены заметные повреждения, не вызванные кофеином. Глюкозурия наблюдалась у кроликов, морских свинок и кошек при введении кофеина в достаточных количествах.

Таблица 18.—*Острая интоксикация кофеином: Таблица, показывающая средние минимальные токсические и минимальные смертельные дозы для взрослых животных.*

Заголовки таблиц:

SC: Подкожно.

BM: перорально.

IP: внутрибрюшинно.

IM: Внутримышечно.

IV: внутривенно.

Животное.	Эффект дозы.	Доза на килограмм (грамм)				
		SC.	BM.	IP.	IM.	IV.
Кролик серый	{Токсичный	0,15	0,325	0,100- 0,125	0,13- 0,15	0,05
	{Смертельный	.30	.350	.150	.20	0,10- .16
Кролик белый или черный	{Токсичный					
	{Смертельный	.20	.290			
Морская свинка	{Токсичный	0,15- .16	.150	.200		
	{Смертельный	.20- .24	0,280- .300	.240- .250		
Кошка	{Токсичный	.12- .14	.125	.125- .150		
	{Смертельный	.15	.150	.180- .200		

Собака	{Токсичный	.100- .120
	{Фатальный	.15- .16 .15- .16

Примечание.—Дозы, приведенные в этой таблице, являются приблизительными.

БИБЛИОГРАФИЯ КОФЕИНА.

1. Абдерхальден и Брам. ЗТС. Физиология. Химия., 1909, **62**: 133.
2. Albers. Deut. Клин., 1852, **5**: 577.
3. Amat. Дисс.... Париж, 1889.
4. Эмори. Бостонский медицинский университет. Хирург Дж., 1868, **1**: 261.
5. von Anrep. Арх. Гэс. Физика., 1880, **21**: 185.
6. Aubert. Pflüger's Arch., 1872, **5**: 589.
7. Ауэр и Мельцер. J. Фарм. Опыт. Там же, 1911, **2**: 402.
8. Baldi. Terapia Moderna, 1891, **5**: 617.
9. Беннетт. Брит. Мед. Ж., 1874,**2**: 674.
10. Бернар, Клод. Leçons sur les substances toxiques, Paris, 1857, p. 292.
11. Binz. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1878, **9**: 31.
12. - Там же., 1891, **28**: 197.
13. Брилл. Дисс. Marburg, 1861.
14. Бухгейм и Айзенменгер. Beitr. Anat. Физиол., 1870,**5**: 115.
15. Bunge and Schmiedeberg. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1876, **6**: 233.
16. Читтенден. Питание человека, 1907.
17. Когсуэлл. Ланцет (Лондон), 1852, **2**: 488.
18. Данилевский. Арка. Опыт. Тропинка. Фарм., 1894, **35**: 105.
19. Drzewina. Компт. rend. Соц. биол., 1911, **70**: 772.
20. Дюма и Пеллетье. Анна. шим. физика., 1823, **24**: 182.
21. Эдмундс. Дж. Амер. Мед. Доц., 1907, **48**: 1744.
22. Файл. Арх. Физика., 1886, стр. 72.
23. Флейшер и Леб. Архив внутренней медицины, 1909, **3**: 78.

24. Фокке. Арх. Фарм., 1903, **241**: 678.
25. Frerichs. Handwörterbuch Phys., 1846, **3**: 721.
26. Fröhner. Monats. prakt. Тирх., 1892, **3**: 529.
27. Gentilhomme. Bull. Soc. Med. Реймс, 1867, **5**: 93.
28. Переключатель. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1907, **57**: 314.
29. Гинар. Комп. rend. Соц. биол., 1900, **2** (2-я серия): 727.
30. --. Комп. rend., 1893, **113**: 520.
31. - "Морфий и апоморфин", Париж, 1903.
32. Ганн. Арх. Инт. Фарм. Там же., 1909, **19**: 319.
33. Хейл. Служба общественного здравоохранения и морских госпиталей США. Hyg. Lab. Бюл. 53, стр. 43.
34. Харрингтон. Амер. Дж. Физ., 1898, **1**: 385.
35. Хэтчер. Дж. Амер. Мед. Доц., 1910, **60**: 746.
36. Хеннеги. Дисс. Montpellier, 1875.
37. Hofmeister. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1894, **33**: 198.
38. Хоппе. Écho Méd. Neuchâtel, 1858.
39. Хант. Служба общественного здравоохранения и морских госпиталей США. Hyg. Lab. Бюл. 69, стр. 51.
40. -- Там же, стр. 33.
41. Игершеймер и Стами. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1909, **61**: 18.

42. Якоби и Головинский. Арка. Опыт. Путь. Фарм., Дополнение Bd. 1908, стр. 286.
43. Работа. Апп. Фарм., 1838, **25**: 63.
44. Йохансен. Дисс. Dorpat, 1869.
45. Коберт. Lehrbuch der Intoxicationen, 1902, **1**: 24.
46. Köster. Арка. Gesamt. Физика., 1910, **136**: 17.
47. Krüger and Schmidt. Бер. д. хим. наук. Гэс., 1899, **32**: 2677.
48. Kurzak. Зтс. Aerzte zu Wien, 1860, n. f., **3**: 625.
49. Лапик. Комп. rend. Соц. биол., 1910, **68**: 1007.

50. Леблон. Дисс. Париж, 1883.
51. Lehmann, C. G. Lehrbuch für physiologische Chemie, 1842, **1**: 336.
52. Леманн, Дж. Энн. химик. фарм., 1853, **87**: 205.
53. Leven. Арка. Физика., 1868, **1**: 180.
54. Ливон. Комп. rend. Соц. биол., 1897, **4**: 979.
55. Морель. Комп. rend. Соц. биол., 1907, **62**: 897.
56. Там же., 1909, **66**: 782.
57. - Там же., 1910, **69**: 5.
58. Мельцер и Ауэр. J. Опыт. мед., 1905, **7**: 59.
59. Митчелл. Дж. Физ., 1862, **5**: 109.
60. Mitscherlich. Дисс. Berlin, 1859.
61. Moschkowitsch. Арка. Фарм., 1903, **241**: 358.
62. Малдер. Дж. практика. Химия., 1838, **15**: 280.
63. - Энн Поггендорф. Физико-химический журнал., 1838, **43**: 180.
64. Neubauer. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1901, **46**: 133.
65. Noe. Arch. Int. Фарм. Там же., 1904, **12**: 160.
66. Ophüls. Сборник научных трудов, 1911, **8**: 75.
67. Удри. Nouvelle Bibliothek Médicale, 1827; Geiger's Magazin Pharm., 1827, **19**: 49.
68. Паризо. Дисс. Париж, 1890.
69. Pelletier. J. Pharm., 1826, **12**: 229; также цитируется Бриллем, 3.
70. Перетти. Дисс. Bonn, 1875.
71. Pfaff. Schweigger-Seidel, 1831, **1**: 87.
72. Пфафф и Либих. Ann. Фарм., 1832, **1**: 17.
73. Pohl. Арка. Опыт. Путь. Фарм., Дополнение к Bd., 1908, стр. 427.
74. Пратт. Бостонский медицинский университет. Хирург Дж., 1868, **2**: 82.
75. Робике. Диктант. Техника., Париж, 1823, **4**: 59.
76. Рост. Дисс. Heidelberg, 1895.
77. Runge. Новая фитохимия. Entdeckungen, Breslau, 1820.
78. Салант. Департамент сельского хозяйства США, Бюро химии, Cir. 81.

79. Schmiedeberg and Bunge. Арка. Опыт. Путь. Фарм., 1874, **2**: 62.
80. Там же., 1910, **62**: 296.
81. Соллман и Браун. Дж. Амер. Мед. Доц., 1905, **45**: 229.
82. Strecker. Ann. Химия. Фарм., 1861, **118**: 151.
83. Штульман и Фальк. Арка. путь. Anat. Физика., 1857, **11**: 324.
84. Тирфельдер и фон Меринг. ЗЦ. физиология. Химия., 1885, **9**: 511.
85. Voit. Untersuch. über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffes... München, 1860.
86. Залеский. Мед. Хоппе-Сейлер. Химия. Untersuch., Berlin, 1866, 85-116.

СНОСКИ:

[A] Маленькие цифры относятся к библиографии в конце этого бюллетеня.

[B] Выжил после первой дозы.

[C] Время введения непреднамеренно опущено, но, вероятно, было не медленнее, чем в других случаях этой серии.

[D] Кошка, вероятно, старая; находилась в лаборатории несколько недель до эксперимента. Прибавил в весе 175 грамм.

[E] Случай случайного отравления, о котором недавно сообщил Вичура (Мюнхен. Мед. Вох., 1911, № 30, с. 1618) ставит под сомнение общепринятую точку зрения о том, что восприимчивость маленьких детей к морфину выше, чем у взрослых. Вичура также обнаружил, что терапевтические дозы препаратов кодеина, обычно рекомендуемые детям при плевритном кашле, неэффективны при этом заболевании.

Примечания переписчика

Очевидные типографские ошибки были исправлены, но изменения в орфографии, пунктуации и расстановке переносов были сохранены.

Кролик 396. Дата 15 августа исправлена на 19 августа.

Данные по кролику 123 представлены в том виде, в каком они напечатаны в оригинале, хотя вполне вероятно, что количество кофеина на килограмм. значениям должна предшествовать десятичная точка (или заголовок должен быть Mg.).

Стандартные сноски расположены в алфавитном порядке. Цифровые ссылки в тексте относятся к библиографии.

Заголовки таблицы 18 сокращены для наглядности на небольших экранах.